

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052264-00000-0000

Fecha: 2011-04-28 16:44:50
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 167

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

21. EXPEDIENTE No.

11-52264

54. TÍTULO **"ISOINDOLES SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES
BACE Y SU USO"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/14**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

(FORMA P 10)

14-06-2011
no firm

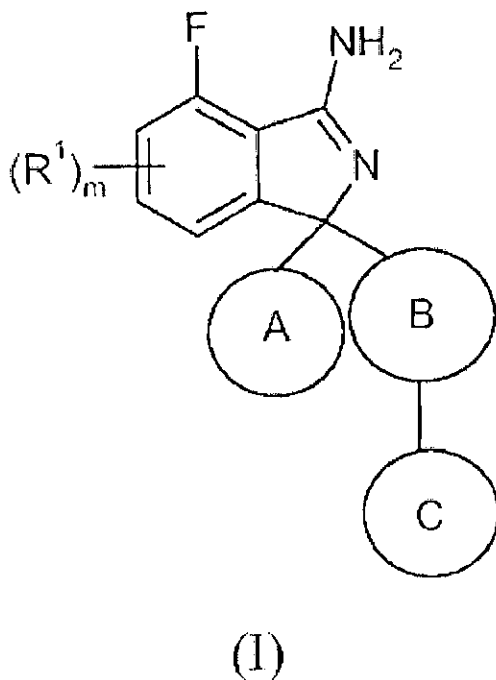
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052264-00000-0000

Fecha: 2011-04-28 16:44:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 167

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: HOLENZ, Jörg; KARLSTRÖM, Sofia; KOLMODIN, Karin; LINDSTRÖM, Johan; RAKOS, Laszlo; ROTTICCI, Didier; SÖDERMAN, Peter; SWAHN, Britt-Marie y VON BERG, Stefan.

Dirección: AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2009/051295

Fecha: 13/11/09

Publicación Internacional No. WO 2010/056196 A1

Fecha: 20/05/10

⑥

Título (54)

"ISOINDOLES SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES BACE Y SU USO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

14/11/08

61/114,634

US

22/12/08

61/139,767

US

30/06/09

61/221,653

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0036902

Fecha: 18 de Abril de 2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036902

Bogotá D.C., Abril 18 de 2011 - 17:21:59

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414995313	18/04/2011	17.787.300.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-052264- -00000-0000

Fecha: 2011-04-28 16:44:50
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 167

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fnx: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 18 de 2011 - 17:22:12

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

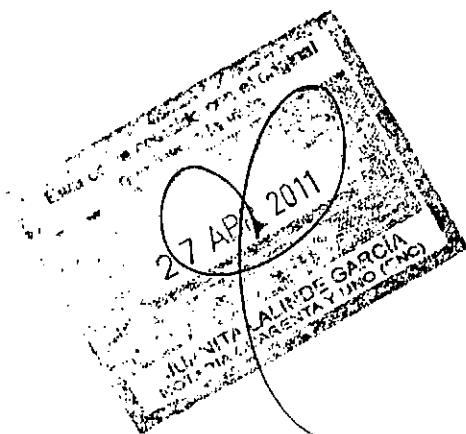
Certificación Notarial

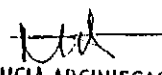
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

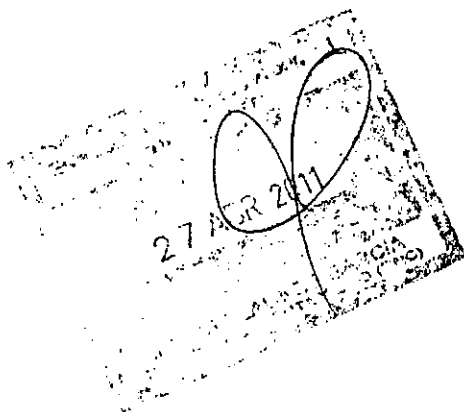
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Martina Lucia Arciniegas
MARTINA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

AGUAS CALIENTES
12:06
NOTARIAS

250158
Marta Arango
NOTARIA CUARENTA Y CINCO (CAG)

Esta copia coincide con el original
que tiene a la vista
Bogotá, D.C.
27 ABR 2011
JUANITA LALIENDE GARCIA
NOTARIA CUARENTA Y CINCO (CAG)

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

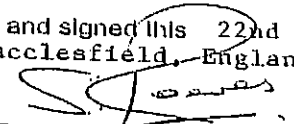
SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

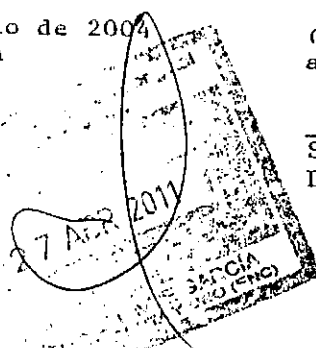
Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

46716



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

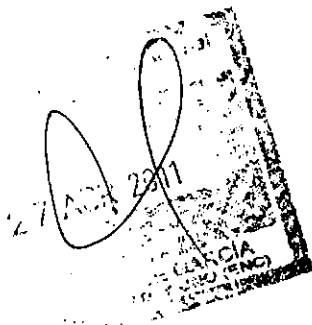
Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

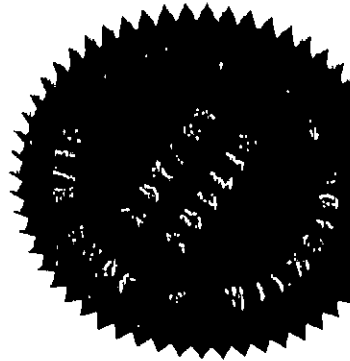
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G479981

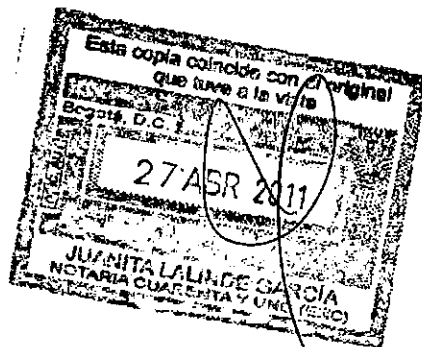
9. Stamp:
timbre:

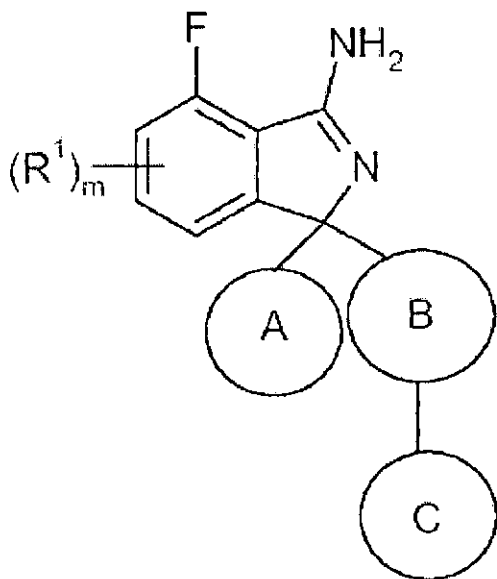
10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





(I)

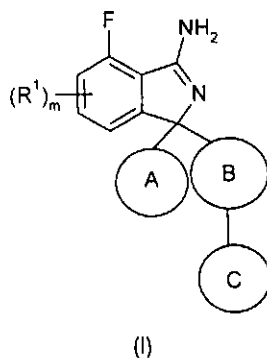
		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-04-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/114,634 14-11-08 US 61/139,767 22-12-08 US 61/221,653 30-06-09 US		(51) Int Cl: C07D 401/14 (71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB (72) Inventor(es): HOLENZ, Jörg; KARLSTRÖM, Sofia; KOLMODIN, Karin; LINDSTRÖM, Johan; RAKOS, Laszlo; ROTTICCI, Didier; SÖDERMAN, Peter; SWAHN, Britt-Marie y VON BERG, Stefan. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-06-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 13-11-09 No. de solicitud: PCT/SE2009/051295		(87) Publicación internacional Fecha: 20-05-10 N° publicación: WO 2010/056196 A1	
(54) Título: ISOINDOLES SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES BACE Y SU USO			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Compuestos heterociclos como agentes inhibidores de la enzima de escisión de APP del sitio Beta para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso.

Resumen.-

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) y su composiciones farmacéuticas. Adicionalmente, la presente invención se refiere a métodos terapéuticos para el tratamiento y/o prevención de patologías relacionadas con Aβ tales como síndrome de Down, angiopatía β-amiloide tal como, a modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral o hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva tales como, a modo no taxativo, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia, incluyendo demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal.



(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 28-04-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/14

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): HOLENZ, Jörg; KARLSTRÖM, Sofia; KOLMODIN, Karin; LINDSTRÖM, Johan; RAKOS, Laszlo; ROTTICCI, Didier; SÖDERMAN, Peter; SWAHN, Britt-Marie y VON BERG, Stefan.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/114,634	14-11-08	US
	61/139,767	22-12-08	US
	61/221,653	30-06-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-06-11

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **20-05-10**

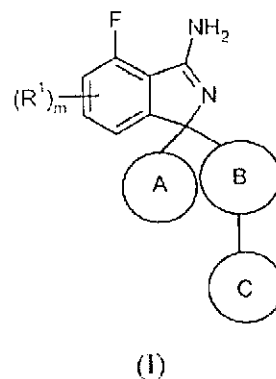
Fecha de presentación de la solicitud: 13-11-09

N° publicación: **WO 2010/056196 A1**

No. de solicitud: **PCT/SE2009/051295**

(54) Título: **ISOINDOLES SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES BACE Y SU USO**

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 28-04-11	
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/14			
(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB			
(72) Inventor(es): HOLENZ, Jörg; KARLSTRÖM, Sofia; KOLMODIN, Karin; LINDSTRÖM, Johan; RAKOS, Laszlo; ROTTICCI, Didier; SÖDERMAN, Peter; SWAHN, Britt-Marie y VON BERG, Stefan.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i>	(32) <i>Fecha</i>	(33) <i>País</i>
	61/114,634	14-11-08	US
	61/139,767	22-12-08	US
	61/221,653	30-06-09	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-06-11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 20-05-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 13-11-09		No. Publicación : WO 2010/056196 A1	
No. de solicitud: PCT/SE2009/051295			



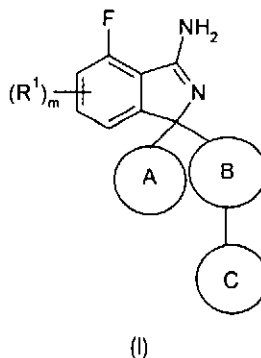
(54) Título:
ISOINDOLES SUSTITUÍDOS COMO INHIBIDORES BACE Y SU USO

(57) Resumen:

Sector: Compuestos heterociclos como agentes inhibidores de la enzima de escisión de APP del sitio Beta para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso.

Resumen.-

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) y su composiciones farmacéuticas. Adicionalmente, la presente invención se refiere a métodos terapéuticos para el tratamiento y/o prevención de patologías relacionadas con Aβ tales como síndrome de Down, angiopatía β-amiloide tal como, a modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral o hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva tales como, a modo no taxativo, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia, incluyendo demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal.



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 103578-1 WO	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/SE2009/051295	International filing date (day/month/year) 13-11-2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14-11-2008
Applicant ASTRAZENECA AB et al		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

Substituted isoindoles as BACE inhibitors and their use.

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. ---
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

Form PCT/ISA/210/ (first sheet) (July 2008)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2009/051295

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 44-51
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 44-51 relate to a method for treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2009/051295

Box II.1

methods, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims. The search has been directed to the technical content of the claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2009/051295

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM. ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007149033 A1 (ASTRAZENECAAB), 27 December 2007 (27.12.2007) --	1-51
A	WO 2006138265 A2 (SCHERING CORPORATION), 28 December 2006 (28.12.2006) --	1-51
A	WO 2006020879 A1 (ASTRAZENECA AB), 23 February 2006 (23.02.2006) --	1-51
A	WO 2006076284 A2 (WYETH), 20 July 2006 (20.07.2006) --	1-51

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 January 2010

Date of mailing of the international search report

18-02-2010

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson / EÖ

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2009/051295

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2009005470 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 January 2009 (08.01.2009) --	1-51
P,A	WO 2009005471 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 January 2009 (08.01.2009) -- -----	1-51

International patent classification (IPC)

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded:

- From "Cited documents" found under our online services at www.prv.se (English version)
- From "Anförda dokument" found under "e-tjänster" at www.prv.se (Swedish version)

Use the application number as username. The password is **AGTBHGNDYN**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/SE2009/051295

WO	2007149033	A1	27/12/2007	AR	061564 A	03/09/2008
				AU	2007261749 A	27/12/2007
				CA	2656625 A	27/12/2007
				EC	SP088972 A	30/01/2009
				EP	2035378 A	18/03/2009
				KR	20090031585 A	26/03/2009
				MX	2008015719 A	09/01/2009
				NO	20090246 A	20/03/2009
				US	20080171771 A	17/07/2008
				UY	30426 A	31/01/2008
WO	2006138265	A2	28/12/2006	AR	056865 A	31/10/2007
				AU	2006259573 A	28/12/2006
				CA	2610828 A	28/12/2006
				CN	101394852 A	25/03/2009
				EC	SP078004 A	23/01/2008
				EP	1896032 A	12/03/2008
				JP	2008546696 T	25/12/2008
				KR	20080028881 A	02/04/2008
				MX	2007016183 A	10/03/2008
				NO	20080186 A	14/03/2008
				RU	2008100164 A	20/07/2009
				US	20080176868 A	24/07/2008
				ZA	200710385 A	26/11/2008
WO	2006020879	A1	23/02/2006	AR	050691 A	15/11/2006
				AU	2005272738 A	23/02/2006
				BR	PI0514005 A	27/05/2008
				CA	2575853 A	23/02/2006
				EP	1778634 A	02/05/2007
				JP	2008509926 T	03/04/2008
				KR	20070097405 A	04/10/2007
				MX	2007001282 A	18/04/2007
				NO	20070583 A	08/03/2007
				RU	2007103769 A	20/09/2008
				US	20090275578 A	05/11/2009
				UY	29058 A	24/02/2006
WO	2006076284	A2	20/07/2006	AR	052458 A	21/03/2007
				AU	2006205127 A	20/07/2006
				BR	PI0606690 A	14/07/2009
				CA	2593515 A	20/07/2006
				CN	101103034 A	09/01/2008
				EP	1836208 A	26/09/2007
				JP	2008526966 T	24/07/2008
				KR	20070095948 A	01/10/2007
				MX	2007008555 A	21/11/2007
				NO	20073099 A	31/07/2007
				PA	8660001 A	08/09/2006
				RU	2007126570 A	20/02/2009
				US	7563796 B	21/07/2009
				US	20060160828 A	20/07/2006
				US	20090253716 A	08/10/2009
				ZA	200705783 A	25/09/2008
WO	2009005470	A1	08/01/2009	NONE		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/SE2009/051295

WO 2009005471 A1 08/01/2009 NONE

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 May 2010 (20.05.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/056196 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2009/051295

(22) International Filing Date:

13 November 2009 (13.11.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/114,634 14 November 2008 (14.11.2008) US
61/139,767 22 December 2008 (22.12.2008) US
61/221,653 30 June 2009 (30.06.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HOLENZ, Jörg
[DE/SE]; AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85
Södertälje (SE). KARLSTRÖM, Sofia [SE/SE]; As-

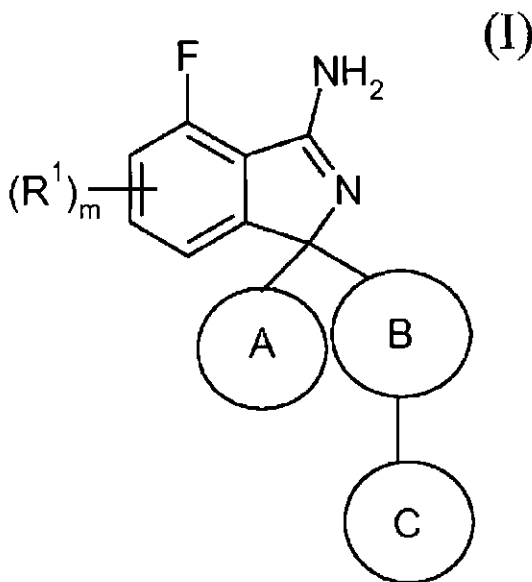
traZeneca R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).
KOLMODIN, Karin [SE/SE]; AstraZeneca R&D
Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). LINDSTRÖM, Jo-
han [SE/SE]; AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85
Södertälje (SE). RAKOS, László [SE/SE]; AstraZeneca
R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). ROTTICCI,
Didier [FR/SE]; AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85
Södertälje (SE). SÖDERMAN, Peter [SE/SE]; As-
traZeneca R&D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).
SWAHN, Britt-Marie [SE/SE]; AstraZeneca R&D
Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). VON BERG, Ste-
fan [DE/SE]; AstraZeneca R&D Södertälje, S-151 85
Södertälje (SE).

(74) Agent: ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROP-
ERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,

[Continued on next page]

(54) Title: NEW COMPOUNDS 578



(57) Abstract: The present invention relates to novel
compounds of formula (I) and their pharmaceutical com-
positions. In addition, the present invention relates to
therapeutic methods for the treatment and/or prevention of
Aβ-related pathologies such as Downs syndrome, β-amy-
loid angiopathy such as but not limited to cerebral amy-
loid angiopathy or hereditary cerebral hemorrhage, disor-
ders associated with cognitive impairment such as but not
limited to MCI ("mild cognitive impairment"), Alzheimer
Disease, memory loss, attention deficit symptoms associ-
ated with Alzheimer disease, neurodegeneration associat-
ed with diseases such as Alzheimer disease or dementia
including dementia of mixed vascular and degenerative
origin, pre-senile dementia, senile dementia and dementia
associated with Parkinson's disease, progressive supranu-
clear palsy or cortical basal degeneration.

WO 2010/056196 A1



SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

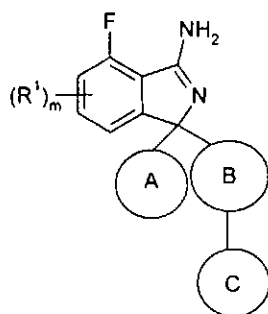
(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

ISOINDOLES SUSTITUÍDOS COMO INHIBIDORES BACE Y SU USO**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) y su composiciones farmacéuticas. Adicionalmente, la presente invención se refiere a métodos terapéuticos para el tratamicto y/o prevención de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down, angiopatía β -amiloide tal como, a modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral o hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva
- 10 tales como, a modo no taxativo, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia, incluyendo demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson,
- 15 parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal.



(I)

- 20 **SECTOR:** Compuestos heterociclos como agentes inhibidores de la enzima de escisión de APP del sitio Beta para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso.

ISOINDOLES SUSTITUÍDOS COMO INHIBIDORES BACE Y SU USO

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y sus composiciones farmacéuticas.

- 5 Adicionalmente, la presente invención se refiere a métodos terapéuticos para el tratamiento y/o prevención de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down, angiopatía β -amiloide tal como, a modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral o hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva tales como, a modo no taxativo, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de
- 10 memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia, incluyendo demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal.

15

Antecedentes

- Varios grupos han identificado y aislado proteinasas de aspartato que tienen actividad de β -secretasa (Husain et al., 1999; Lin et. al, 2000; Yan et. al, 1999; Sinha et. al., 1999 y Vasar et. al., 1999). La β -secretasa también se conoce en la bibliografía como Asp2 (Yan
- 20 et. al, 1999), enzima de escisión de APP del sitio beta (BACE) (Vasar et. al., 1999) o memapsin-2 (Lin et al., 2000). La BACE se identificó utilizando distintos abordajes experimentales tales como análisis de base de datos EST (Husain et al. 1999); clonación de expresión (Vasar et al. 1999); identificación de homólogos humanos de bases de datos públicas de proteínas de *C. elegans* previstas (Yan et al. 1999) y finalmente mediante
- 25 utilización de un inhibidor para purificar la proteína de cerebro humano (Sinha et al. 1999). De esta forma, cinco grupos que utilizaron tres abordajes experimentales diferentes identificaron la misma enzima, fundamentando así que la BACE es una β -secretasa. También cabe mencionar la bibliografía relacionada con las patentes: WO96/40885, EP871720, Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.942.400 y 5.744.346, EP855444, US
- 30 6.319.689, WO99/64587, WO99/31236, EP1037977, WO00/17369, WO01/23533, WO0047618, WO00/58479, WO00/69262, WO01/00663, WO01/00665 y US 6.313.268.

Se ha encontrado que la BACE es una proteinasa aspártica similar a la pepsina,

consistiendo la enzima madura en el dominio catalítico N-terminal, un dominio de transmembrana y un pequeño dominio citoplásmico. La BACE tiene una óptima actividad a un pH de 4,0-5,0 (Vasar et al, 1999) y es débilmente inhibida por inhibidores de pepsina convencionales tales como pepstatina. Se ha demostrado que el dominio catalítico menos
5 el dominio transmembrana y citoplásmico tiene actividad contra péptidos sustrato (Lin et al, 2000). La BACE es una proteína unida a membrana tipo I que se sintetiza como una proenzima parcialmente activa y se expresa abundantemente en el tejido cerebral. Se cree que representa la principal actividad de β -secretasa y se la considera la etapa limitante de la tasa en la producción de proteína β amiloide ($A\beta$). Por lo tanto, es de especial interés en la
10 patología de la enfermedad de Alzheimer y en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La $A\beta$ o proteína β amiloide es el principal componente de las placas cerebrales que son características de la enfermedad de Alzheimer (De Strooper et al, 1999). La $A\beta$ es un
15 péptido de 39-42 residuos formado por la escisión específica de una proteína de transmembrana clase I llamada APP, o proteína precursora amiloide. La escisión de la APP por parte de la BACE genera el fragmento extracelular soluble $APP\beta$ y el fragmento $CTF\beta$ (C99) unido a la membrana que posteriormente es escindido por la γ -secretasa para generar el péptido $A\beta$.

20 Se estima que la enfermedad de Alzheimer (AD) aqueja a más de 20 millones de personas en todo el mundo y se cree que es la forma de demencia más común. La enfermedad de Alzheimer es una demencia progresiva en la que grandes depósitos de productos de degradación de proteínas agrupados - placas amiloides y ovillos - se acumulan en el
25 cerebro. Se cree que las placas amiloides son responsables del deterioro mental observado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

La probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer aumenta con la edad y, a medida que la población adulta del mundo desarrollado aumenta, esta enfermedad se está
30 convirtiendo en un problema cada vez mayor. Además, existe una relación familiar con la enfermedad de Alzheimer y, en consecuencia, las personas que tienen la doble mutación de la APP conocida como la mutación sueca (en la que la APP mutada forma un sustrato considerablemente mejorado para la BACE) corren un riesgo mucho mayor de desarrollar

la AD y también de desarrollar la enfermedad a una edad temprana (ver también los documentos US 6.245.964 y US 5.877.399 relacionados con roedores transgénicos que tienen la APP-sueca). En consecuencia, existe también una fuerte necesidad de desarrollar un compuesto que pueda utilizarse de forma profiláctica para estas personas.

5

El gen que codifica la APP se encuentra en el cromosoma 21, que es también el cromosoma que se encuentra como copia extra en el síndrome de Down. Los pacientes con el síndrome de Down tienden a desarrollar la enfermedad de Alzheimer a una edad temprana, mostrando casi todos los mayores de 40 años una patología tipo Alzheimer
10 (Oyama et al., 1994). Se cree que esto se debe a la copia extra del gen de la APP que se encuentra en estos pacientes, que conduce a la sobreexpresión de la APP y, por lo tanto, a mayores niveles de A β , lo que provoca la alta prevalencia de la enfermedad de Alzheimer observada en esta población. De esta forma, los inhibidores de BACE podrían ser útiles para reducir la patología tipo Alzheimer en pacientes con el síndrome de Down.

15

Los fármacos que reducen o bloquean la actividad de la BACE reducirían, por lo tanto, los niveles de A β y los niveles de fragmentos de A β en el cerebro, o donde se depositen la A β o fragmentos de la misma, y de esta forma ralentizarían la formación de placas amiloides y el avance de la AD u otras afecciones que tienen que ver con la acumulación de A β o
20 fragmentos de la misma (Yankner, 1996; De Strooper y Konig, 1999). Por lo tanto, la BACE es un importante candidato para el desarrollo de fármacos para el tratamiento y/o profilaxis de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down, angiopatía β -amiloide tal como, a modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral o hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva tales como, a modo no taxativo,
25 deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración
30 córtico-basal.

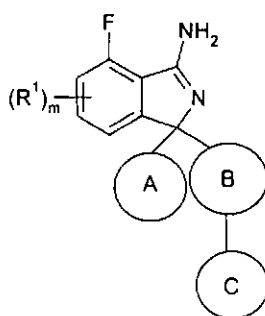
Por lo tanto, sería útil inhibir la acumulación de A β y porciones de la misma mediante la inhibición de BACE a través de inhibidores tales como los compuestos que se

proporcionan en la presente invención.

El potencial terapéutico de la inhibición de la acumulación de A β ha llevado a muchos grupos a aislar y caracterizar enzimas de secretasa y a identificar sus posibles inhibidores (ver, por ejemplo, WO01/23533 A2, EP0855444, WO00/17369, WO00/58479, WO00/47618, WO00/77030, WO01/00665, WO01/00663, WO01/29563, WO02/25276, US5,942.400, US6.245.884, US6.221.667, US6.211.235, WO02/02505, WO02/02506, WO02/02512, WO02/02518, WO02/02520, WO02/14264, WO05/058311, WO05/097767, WO06/041404, WO06/041405, WO06/0065204, WO06/0065277, US2006287294, WO06/138265, US20050282826, US20050282825, US20060281729, WO06/138217, WO06/138230, WO06/138264, WO06/138265, WO06/138266, WO06/099379, WO06/076284, US20070004786, US20070004730, WO07/011833, WO07/011810, US20070099875, US20070099898, WO07/058601, WO07/058581, WO07/058580, WO07/058583, WO07/058582, WO07/058602, WO07/073284, WO07/049532, WO07/038271, WO07/016012, WO07/005366, WO07/005404 y WO06/0009653).

Lineamientos generales de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



(I)

en donde

R¹ se selecciona de halógeno, ciano, NO₂, SO₂R², alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, NR³R⁴, OR², C(O)R², C(O)NR³R⁴ y COOR², en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ o alquiniloC₂₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;

R² es alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ o alquiniloC₂₋₆, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ o alquiniloC₂₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;

- 5 o R³ y R⁴ junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros;

A se selecciona de arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R⁵;

- 10 B es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R⁶;

- C se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalqueniloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, alquilC₁₋₆, cicloalquilC₃₋₆, alquilC₁₋₆heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆arilo, alquilC₁₋₆heteroarilo y alquenilC₂₋₆cicloalquilC₃₋₆, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilC₃₋₆, cicloalqueniloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, alquilC₁₋₆cicloalquilC₃₋₆, alquilC₁₋₆heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆arilo, alquilC₁₋₆heteroarilo o alquenilC₂₋₆cicloalquilC₃₋₆ está opcionalmente sustituido por uno a tres R⁷;

- 20 R⁵ se selecciona de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, cicloalquilC₃₋₆, OalquiloC₁₋₆ y OalquilC₁₋₆arilo, en donde dicho alquiloC₁₋₆, cicloalquilC₃₋₆, OalquiloC₁₋₆ u OalquilC₁₋₆arilo está opcionalmente sustituido por uno a tres R⁷;

- 25 R⁶ es halógeno, hidroxí, metoxi, o ciano;

- R⁷ se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, SO₂alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃, OhaloalquiloC₁₋₃, alquilC₁₋₃OH, alquilC₁₋₃NR⁸R⁹, OH, ciano, C(O)OalquiloC₁₋₃ y NR⁸R⁹, en donde dicho alquiloC₁₋₆, SO₂alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃, OhaloalquiloC₁₋₃, alquilC₁₋₃OH, alquilC₁₋₃NR⁸R⁹ o C(O)OalquiloC₁₋₃ está opcionalmente sustituido por uno o más R¹⁰;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, alquilC₁₋₃NR¹¹R¹², alquilC₁₋₃Oarilo, heteroarilo, heterociclilo y

carbociclilo, en donde dicho alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, alquilC₁₋₃NR¹¹R¹², alquilC₁₋₃Oarilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más R¹⁰;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 4 a 6 miembros;

5

R¹⁰ se selecciona de halo, alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃ y OhaloalquiloC₁₋₃;

R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno alquiloC₁₋₃ y haloalquiloC₁₋₃;

10 m es 0, 1 o 2;

con la condición de que cuando C es alquiloC₁₋₆ entonces R⁷ no es OalquiloC₁₋₃ u OhaloalquiloC₁₋₃;

15 como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con una realización de la presente invención,

R¹ se selecciona de halógeno, ciano, NO₂, SO₂R², alquiloC₁₋₆, NR³R⁴, OR², C(O)R², C(O)NR³R⁴ y COOR², en donde dicho alquiloC₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;

20

R² es alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆ o alquinoC₂₋₆, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆ o alquinoC₂₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, arilo,

25

heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;

o R³ y R⁴ junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros;

A se selecciona de arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R⁵;

B es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido

30

por uno o más R⁶;

C se selecciona de halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquenoC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, alquilC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquilC₁₋₆heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆arilo, alquilC₁₋₆heteroarilo y alquenoC₂.

- 6cicloalquiloC₃₋₆, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalqueniloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, alquilC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquilC₁₋₆heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆arilo, alquilC₁₋₆heteroarilo o alquenilC₂. 6cicloalquiloC₃₋₆ está opcionalmente sustituido por uno a tres R⁷;
- 5 R⁵ se selecciona de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, OalquiloC₁₋₆ y OalquilC₁₋₆arilo, en donde dicho alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, OalquiloC₁₋₆ u OalquilC₁₋₆arilo está opcionalmente sustituido por uno a tres R⁷;
- R⁶ es halógeno, hidroxilo, metoxi o ciano;
- R⁷ se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, SO₂alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃, OhaloalquiloC₁₋₃, alquilC₁₋₃OH, alquilC₁₋₃NR⁸R⁹, OH, ciano, C(O)OalquiloC₁₋₃ y NR⁸R⁹, en donde dicho 10 alquiloC₁₋₆, SO₂alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃, OhaloalquiloC₁₋₃, alquilC₁₋₃OH, alquilC₁₋₃NR⁸R⁹ o C(O)OalquiloC₁₋₃ está opcionalmente sustituido por uno o más R¹⁰;
- R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₃NR¹¹R¹², alquilC₁₋₃Oarilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo, en donde 15 dicho alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₃NR¹¹R¹², alquilC₁₋₃Oarilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más R¹⁰;
- o R⁸ y R⁹ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 4 a 6 miembros;
- R¹⁰ se selecciona de halo, alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃ y OhaloalquiloC₁₋₃;
- R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno alquiloC₁₋₃ y haloalquiloC₁₋₃;
- 20 m es 0, 1 o 2.

De acuerdo con una realización de la presente invención,

- R¹ se selecciona de halógeno, ciano, NO₂, SO₂R², alquiloC₁₋₆, NR³R⁴, OR², C(O)R² y COOR², en donde dicho alquiloC₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;
- 25 R² es alquiloC₁₋₆, en donde dicho alquiloC₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;
- R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;
- 30 A se selecciona de arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R⁵;
- B es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R⁶;

- C se selecciona de halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalqueniloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquilC₁₋₆heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆arilo y alquilC₁₋₆heteroarilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalqueniloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquilC₁₋₆heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆arilo o alquilC₁₋₆heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno a tres R⁷;
- R⁵ se selecciona de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, OalquiloC₁₋₆ y OalquilC₁₋₆arilo, en donde dicho alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, OalquiloC₁₋₆ u OalquilC₁₋₆arilo está opcionalmente sustituido por uno a tres R⁷;
- R⁶ es halógeno o hidroxí;
- R⁷ se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, SO₂alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃, OhaloalquiloC₁₋₃, alquilC₁₋₃OH, ciano, C(O)OalquiloC₁₋₃ y NR⁸R⁹, en donde dicho alquiloC₁₋₆, SO₂alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃, OhaloalquiloC₁₋₃, alquilC₁₋₃OH o C(O)OalquiloC₁₋₃ está opcionalmente sustituido por uno o más R¹⁰;
- R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₃NR¹¹R¹², alquilC₁₋₃Oarilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo, en donde dicho alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₃NR¹¹R¹², alquilC₁₋₃Oarilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más R¹⁰;
- R¹⁰ se selecciona de halo, alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃ y OhaloalquiloC₁₋₃;
- R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno alquiloC₁₋₃ y haloalquiloC₁₋₃; m es 0 o 1.

De acuerdo con una realización de la presente invención, A es heteroarilo.

- De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho heteroarilo es piridilo o pirimidilo.

De acuerdo con una realización de la presente invención, A es arilo.

- De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho arilo es fenilo.

De acuerdo con una realización de la presente invención, A no está sustituido.

De acuerdo con una realización de la presente invención, A está sustituido por uno o más R⁵.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, R⁵ es ciano, alquiloC₁₋₆,
5 haloalquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ u OalquiloC₁₋₆, en donde dicho alquiloC₁₋₆ está
opcionalmente sustituido por uno a tres R⁷.

De acuerdo con una realización de la presente invención, B es arilo.

10 De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho arilo es fenilo.

De acuerdo con una realización de la presente invención, B es heteroarilo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho heteroarilo es piridilo.

15

De acuerdo con una realización de la presente invención, B no está sustituido.

De acuerdo con una realización de la presente invención, B está sustituido por un R⁶.

20 De acuerdo con otra realización de la presente invención, R⁶ es fluoro.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, R⁶ es hidroxí.

De acuerdo con una realización de la presente invención, C se selecciona de halógeno,
25 ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquilC₁₋₆
heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆arilo y alquilC₁₋₆heteroarilo, en donde dicho arilo, heteroarilo,
cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquilC₁₋₆heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆
arilo o alquilC₁₋₆heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno a tres R⁷;

30 De acuerdo con una realización de la presente invención, C es arilo o heteroarilo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho arilo es fenilo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho heteroarilo se selecciona de pirimidilo y piridilo.

De acuerdo con una realización de la presente invención, C no está sustituido.

5

De acuerdo con una realización de la presente invención, C está sustituido por uno a tres R^7 .

De acuerdo con otra realización de la presente invención, R^7 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , SO_2 alquilo C_{1-3} , Oalquilo C_{1-3} , Ohaloalquilo C_{1-3} y ciano.

10

De acuerdo con una realización de la presente invención, m es 0.

De acuerdo con una realización de la presente invención,

15

m es 0;

A no es piridilo sustituido por CH_3 ;

B no es fenilo sustituido por fluoro;

C no es piridilo sustituido por SO_2CH_3 .

20

De acuerdo con una realización de la presente invención,

A se selecciona de arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ;

B es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^6 ;

25

C se selecciona de arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno a tres R^7 ;

R^5 se selecciona de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y Oalquilo C_{1-6} y en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por un R^7 ;

R^6 es halógeno o hidroxio;

30

R^7 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , SO_2 alquilo C_{1-3} , Oalquilo C_{1-3} , Ohaloalquilo C_{1-3} , ciano;

m es 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, A es piridilo, pirimidilo o fenilo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, B es piridilo o fenilo.

5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, C es fenilo, piridilo o pirimidilo.

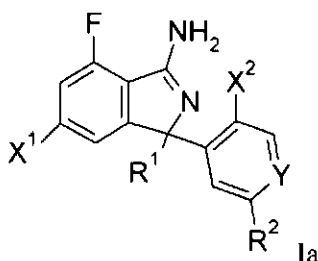
De acuerdo con otra realización de la presente invención,

A es heteroarilo sustituido por un R⁵;

B es arilo;

10 C es heteroarilo.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia)



15

en donde R¹ se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo, (fenil)fenilo, (piridil)fenilo, (pirazin)fenilo, (pirimidinil)fenilo, en donde todos los grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R²;

20 R² se selecciona de hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ halogenado, piridilo, pirimidinilo, fenilo, en donde los grupos fenilo, piridilo y pirimidinilo se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R³ o hidroxilo, SO₂alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆;

R³ se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ halogenado, ciano y cianometilo;

25 Y se selecciona de N, CH y CF; y

X¹ y X² se seleccionan independientemente de hidrógeno, cloro y fluoro,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula Ia en donde R¹ se selecciona de fenilo, 4-piridilo, 3-piridilo, 2-piridilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, 3-(fenil)fenilo, 3-(2-piridil)fenilo, 3-(3-piridil)fenilo, 3-pirazin-2-ilfenilo, 3-pirimidin-5-il-fenilo, 3-pirazin-2-il-fenilo, en donde todos los anillos se sustituyen
5 opcional e independientemente por uno a tres grupos R', hidroxi, SO₂alquiloC₁₋₆, o cicloalquiloC₃₋₆;

R² se selecciona de hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ halogenado, 3-piridilo, pirimidin-5-ilo, fenilo y 2-piridilo, en donde
10 los grupos fenilo, piridilo y pirimidinilo se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R';

R' se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ halogenado, ciano y cianometilo;

15 Y se selecciona de N, CH y CF; y

X¹ y X² se seleccionan independientemente de hidrógeno, cloro y fluoro,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula Ia
20 en donde R¹ se selecciona de 4-metoxifenilo, 2,6-dimetil-4-piridilo, 2-(difluorometil)-6-metil-4-piridilo, 3-ciano-4-metoxi-fenilo, 3-(cianometil)-4-metoxi-5-metil-fenilo, 6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridilo, 3-ciano-4-metoxi-5-metil-fenilo, 2-(trifluorometil)-4-piridilo, 4-piridilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-4-piridilo, 2-metil-4-piridilo, 2-(difluorometil)-4-piridilo, 2-ciclopropil-4-piridilo, 3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)fenilo, 3-(3-clorofenil)fenilo, 3-(4-ciano-2-piridil)fenilo, 3-(4-metoxi-2-piridil)fenilo, 3-(5-ciano-3-piridil)fenilo, 3-(5-fluoro-3-piridil)fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-5-metil-fenilo, 3-pirazin-2-ilfenilo, 3-pirimidin-5-ilfenilo, 4-hidroxi-3-pirazin-2-il-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 4-metoxi-3-pirimidin-5-il-fenilo, 5-(difluorometoxi)-4,6-dimetil-2-piridilo, 3,4-difluoro-5-metoxifenilo 2,6-dimetilpirimidin-4-ilo y 5-metoxi-4,6-dimetil-2-piridilo;

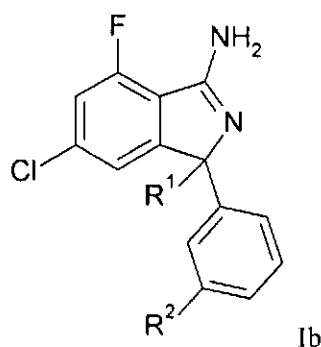
30

R² se selecciona de hidrógeno, ciclopropilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometilo, 5-ciano-3-piridilo, pirimidin-5-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-2-piridilo, 5-metilsulfonil-3-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo y 3-piridilo;

Y se selecciona de N, CH y CF; y

X¹ y X² se seleccionan independientemente de hidrógeno, cloro y fluoro,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ib)

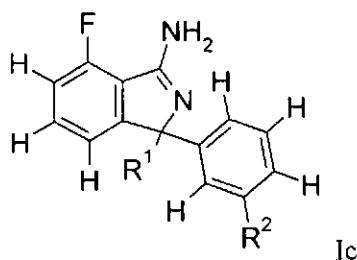


- en donde R¹ se selecciona de 4-piridilo opcionalmente sustituido por un grupo R';
10 R² se selecciona de pirimidin-5-ilo, opcionalmente sustituido por un grupo R'; y
R' se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆
halogenado, ciano y cianometilo,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Adicionalmente, una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula Ib
en donde
R¹ se selecciona de 2-(trifluorometil)-4-piridilo y 2-metil-4-piridilo; y
R² se selecciona de pirimidin-5-ilo,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ic)



en donde R^1 se selecciona de fenilo, piridilo y pirimidinilo, en donde todos los grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R' o SO_2 alquilo C_{1-6} ; R^2 se selecciona de piridilo y pirimidinilo, en donde ambos grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R' ; y

5 R' se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, ciano y cianometilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula Ic en donde

10 R^1 se selecciona de fenilo, 4-piridilo, 2-piridilo, pirimidin-4-ilo, 3-piridilo, en donde todos los grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R' o SO_2 alquilo C_{1-6} ;

R^2 se selecciona de 3-piridilo y pirimidin-5-ilo, en donde ambos grupos se sustituyen

15 opcional e independientemente por uno a tres grupos R' ; y

R' se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, ciano y cianometilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

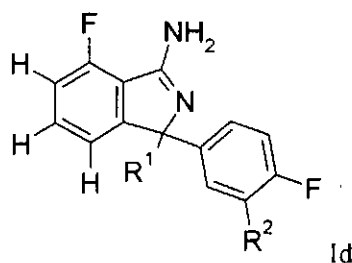
20 Adicionalmente, una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula Ic en donde

R^1 se selecciona de 4-metoxifenilo, 2,6-dimetil-4-piridilo, 2-(difluorometil)-6-metil-4-piridilo, 3-ciano-4-metoxi-fenilo, 5-metoxi-4,6-dimetil-2-piridilo, 2,6-dimetilpirimidin-4-ilo, 3-(cianometil)-4-metoxi-5-metil-fenilo, 6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridilo y 3-

25 ciano-4-metoxi-5-metil-fenilo; y

R^2 se selecciona de 5-ciano-3-piridilo y pirimidin-5-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (Id)



en donde R^1 se selecciona de piridilo, pirimidinilo y (pirimidin)fenilo y todos los grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R' ;

R^2 se selecciona de pirimidinilo, fenilo, piridilo y metoxi, en donde los grupos pirimidinilo,

5 fenilo y piridilo se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R' ; y

R' se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, ciano y cianometilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula Id

10 en donde

R^1 se selecciona de 4-piridilo, pirimidin-5-ilo y 3-pirimidin-5-ilfenilo y todos los grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R' ;

R^2 se selecciona de pirimidin-5-ilo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo y metoxi, en donde los grupos pirimidin-5-ilo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo se sustituyen opcional e

15 independientemente por uno a tres grupos R' ; y

R' se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, ciano y cianometilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Adicionalmente, una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula Id

en donde

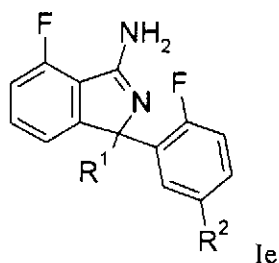
R^1 se selecciona de 2-(trifluorometil)-4-piridilo, 4-piridilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-4-piridilo y 3-pirimidin-5-ilfenilo; y

R^2 se selecciona de pirimidin-5-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-2-piridilo, 5-ciano-

25 3-piridilo y metoxi,

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ie)



en donde R^1 es piridilo, opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R' ;

R^2 se selecciona de pirimidinilo y piridilo, en donde ambos grupos están opcionalmente
 5 sustituidos por uno a tres grupos R' ; y

R' se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6}
 halogenado, ciano y cianometilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Adicionalmente, una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula 1e
 en donde

R^1 es 4-piridilo, opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R' ;

R^2 se selecciona de pirimidin-5-ilo y 3-piridilo, en donde ambos grupos están
 opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R' ; y

15 R' se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6}
 halogenado, ciano y cianometilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula 1e
 20 en donde

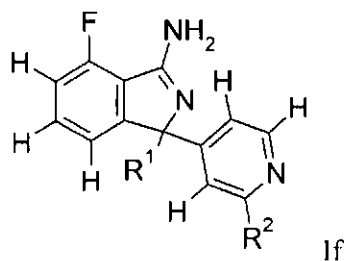
R^1 se selecciona de 2-metil-4-piridilo y 2-(trifluorometil)-4-piridilo; y

R^2 se selecciona de pirimidin-5-ilo, 5-metilsulfonil-3-piridilo, 5-ciano-3-piridilo, 5-fluoro-
 3-piridilo y 3-piridilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (1f)



en donde R¹ se selecciona de piridilo, (fenil)fenilo, (piridil)fenilo, fenilo, pirazinilfenilo, pirimidinilfenilo, en donde todos los grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R';

R² se selecciona de hidrógeno, piridilo, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ halogenado, difluorometilo, metoxi, pirimidinilo y trifluorometilo, en donde los grupos piridilo y pirimidinilo se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R'; y

R' se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ halogenado, ciano y cianometilo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula If en donde

R¹ se selecciona de piridilo, (fenil)fenilo, (piridil)fenilo, fenilo, pirazinilfenilo, pirimidinilfenilo, en donde todos los grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R';

R² se selecciona de hidrógeno, piridilo, ciclopropilo, difluorometilo, metoxi, pirimidinilo y trifluorometilo, en donde el piridilo y pirimidinilo se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R'; y

R' se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ halogenado, ciano y cianometilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula If en donde

R¹ se selecciona de 4-piridilo, 3-(fenil)fenilo, 3-(2-piridil)fenilo, 3-(3-piridil)-fenilo, fenilo, 3-pirazin-2-ilfenilo, 3-pirimidin-5-ilfenilo, 2-piridilo, en donde todos los anillos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R';

R² se selecciona de hidrógeno, 3-piridilo, ciclopropilo, difluorometilo, metoxi, pirimidin-5-ilo y trifluorometilo, en donde el 3-piridilo y pirimidin-5-ilo se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R'; y

R' se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ halogenado, ciano y cianometilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

Adicionalmente, una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula If en donde

R¹ se selecciona de 2-(difluorometil)-4-piridilo, 2-(difluorometil)-6-metil-4-piridilo, 2-ciclopropil-4-piridilo, 3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)fenilo, 3-(3-clorofenil)fenilo, 3-(4-ciano-2-piridil)fenilo, 3-(4-metoxi-2-piridil)fenilo, 3-(5-ciano-3-piridil)-fenilo, 3-(5-fluoro-3-piridil)fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-5-metil-fenilo, 3-pirazin-2-ilfenilo, 3-pirimidin-5-ilfenilo, 4-hidroxil-3-pirazin-2-il-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 4-metoxi-3-pirimidin-5-il-fenilo, 5-(difluorometoxi)-4,6-dimetil-2-piridilo y 5-metoxi-4,6-dimetil-2-piridilo;

R² se selecciona de hidrógeno, 5-fluoro-3-piridilo, ciclopropilo, difluorometilo, metoxi, pirimidin-5-ilo y trifluorometilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

La presente invención también se refiere a un compuesto que se selecciona de

4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina; 5-(3-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)-4-fluorofenil)nicotinonitrilo;

25

4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;

4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(piridin-3-il)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;

30

4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;

5-(3-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)-4-fluorofenil)nicotinonitrilo;

- 4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
- 1-(3'-Clorobifenil-3-il)-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
- 4-Fluoro-1-(piridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina;
- 5 (R) y (S) 4-Fluoro-1-(piridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina;
- 4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
- (R) y (S) 4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
- 10 4-Fluoro-1-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
- 4-Fluoro-1-(3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
- 4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
- 4-Fluoro-1-(4-metoxifenil)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina;
- 1-(2',6-Difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-4-fluoro-1-(pirimidin-5-il)-1H-isoindol-3-amina;
- 15 4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-metoxipiridin-2-il)fenil)-1-(pirimidin-5-il)-1H-isoindol-3-amina;
- 4-Fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
- 1-(2',6-Difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-4-fluoro-1-(pirimidin-5-il)-1H-isoindol-3-amina;
- 5-(3-(3-Amino-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-1H-isoindol-1-il)fenil)nicotinonitrilo;
- 5-(3-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)fenil)nicotinonitrilo;
- 20 il)fenil)nicotinonitrilo;
- 4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
- 5-(5-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)-2-fluorofenil)nicotinonitrilo;
- 5-(5-(3-Amino-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)-2-fluorofenil)nicotinonitrilo;
- 25 4-Fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina;
- 5-(3-(3-amino-4-fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)fenil)nicotinonitrilo;
- 4-Fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1-(3-(pirazin-2-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina; y
- 4-Fluoro-1-(3-(pirazin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
- 1-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina;
- 30 1-(2-(Difluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina;
- 1-(2-(Difluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;

- 4-Fluoro-1-(3-fluoro-4-metoxi-5-metilfenil)-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 4-Fluoro-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 5 4-Fluoro-1-(5-metoxi-4,6-dimetilpiridin-2-il)-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 1-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirazin-2-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina trifluoroacetato;
- 4-Fluoro-1-(3-(4-metoxipiridin-2-il)fenil)-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 10 2-(3-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1*H*-isoindol-1-il)fenil)isonicotinonitrilo;
- 1-(2-(Difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina;
- (*R*) y (*S*) 1-(2-(Difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 1-(2-(Difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-
- 15 amina;
- 5-(3-Amino-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxibenzonitrilo;
- 4-Fluoro-1-(5-metoxi-4,6-dimetilpiridin-2-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 1-(2,6-Dimetilpirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 20 1-(3,4-Difluoro-5-metoxifenil)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 2-(5-(3-Amino-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxi-3-metilfenil)acetonitrilo;
- 4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 4-Fluoro-1-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-
- 25 3-amina;
- 4-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-1-il)-2-(pirazin-2-il)fenol;
- 4-Fluoro-1-(4-metoxi-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 30 1-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 3-(5-Difluorometoxi-4,6-dimetil-piridin-2-il)-7-fluoro-3-(5'-fluoro-[2,3']bipiridinil-4-il)-3*H*-isoindol-1-ilamina;

5-(3-Amino-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxi-3-metilbenzonitrilo;

6-Cloro-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina; y

5 6-Cloro-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un
10 compuesto de acuerdo con la fórmula (I) junto con excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
15

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), como un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β .

20 En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), como un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β , en donde dicha patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, deterioro cognitivo leve, enfermedad de
25 Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal.

30 En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), como un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β .

5 En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β , en donde dicha patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, deterioro cognitivo leve,
10 enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal.

15

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

20 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para inhibir la actividad de la BACE que comprende poner en contacto dicha BACE con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento o prevención de
25 una patología relacionada con A β en un mamífero, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento o prevención de
30 una patología relacionada con A β en un mamífero, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en donde dicha patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un

trastorno asociado con deficiencia cognitiva, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en donde dicho mamífero es un humano.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β en un mamífero, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y al menos un agente potenciador cognitivo, un agente potenciador de la memoria o un inhibidor de la colinesterasa.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β en un mamífero, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y al menos un agente potenciador cognitivo, un agente potenciador de la memoria o un inhibidor de la colinesterasa, en donde dicha patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia

presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β en un mamífero, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y al menos un agente potenciador cognitivo, un agente potenciador de la memoria o un inhibidor de la colinesterasa, en donde dicha patología relacionada con A β es la enfermedad de Alzheimer.

10

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β en un mamífero, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y al menos un agente potenciador cognitivo, un agente potenciador de la memoria o un inhibidor de la colinesterasa, en donde dicho mamífero es un humano.

15

La presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente así como a las sales del mismo. Sales para su uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula (I).

20

Los compuestos de la invención pueden utilizarse como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos descritos en la presente para su uso como medicamentos para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β . En algunas realizaciones adicionales, la patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia

25

30

asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de compuestos de
5 fórmula (I) o sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente
aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis
de patologías relacionadas con A β . En algunas realizaciones adicionales, las patologías
relacionadas con A β incluyen síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, tal como, a
modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos
10 asociados con deficiencia cognitiva, tales como, a modo no taxativo, deterioro cognitivo
leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional
asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades
tales como enfermedad de Alzheimer o demencia, incluyendo demencia de origen mixto
vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la
15 enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inhibir la
actividad de la BACE que comprende poner en contacto la BACE con un compuesto de la
presente invención. Se cree que la BACE representa la principal actividad de β -secretasa y
20 se la considera la etapa limitante de la tasa en la producción de proteína β amiloide (A β).
De esta forma, inhibir la BACE a través de inhibidores tales como los compuestos
proporcionados en la presente sería útil para inhibir la acumulación de A β y porciones de
la misma. Dado que la acumulación de A β y porciones de la misma está relacionada con
enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, la BACE es un importante
25 candidato para el desarrollo de fármacos para el tratamiento y/o profilaxis de patologías
relacionadas con A β tales como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, tal como, a
modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos
asociados con deficiencia cognitiva, tales como, a modo no taxativo, deterioro cognitivo
leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional
30 asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades
tales como enfermedad de Alzheimer o demencia, incluyendo demencia de origen mixto
vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la
enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, tal como, a modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, tales como, a modo no taxativo, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia, incluyendo demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal, que comprende administrar a un mamífero (incluyendo un ser humano) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal, tautómero o precursor hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método for la profilaxis de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, tal como, a modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, tales como, a modo no taxativo, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia, incluyendo demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal que comprende administrar a un mamífero (incluyendo un ser humano) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal, tautómero o precursor hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, tal como, a modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, tales como, a modo no taxativo, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o

demencia, incluyendo demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal mediante administración a un mamífero (incluyendo un ser humano) de un compuesto de fórmula (I) o una sal, tautómero o precursor hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable y un agente potenciador cognitivo y/o de la memoria.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, tal como, a modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, tales como, a modo no taxativo, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia, incluyendo demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal mediante administración a un mamífero (incluyendo un ser humano) de un compuesto de fórmula (I) o una sal, tautómero o precursor hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo en donde elementos constitutivos se proporcionan en la presente y un inhibidor de la colinesterasa o agente antiinflamatorio .

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de patologías relacionadas con A β tales como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, tal como, a modo no taxativo, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, tales como, a modo no taxativo, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer o demencia, incluyendo demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal, o cualquier otra enfermedad, trastorno, o afección descritos en la presente, mediante administración a un mamífero

(incluyendo un ser humano) de un compuesto de la presente invención y un agente antipsicótico atípico. Agentes antipsicóticos atípicos incluyen a modo no taxativo, Olanzapina (comercializada como Zyprexa), Aripiprazol (comercializado como Abilify), Risperidona (comercializada como Risperdal), Quetiapina (comercializada como Seroquel), Clozapina (comercializada como Clozaril), Ziprasidona (comercializada como Geodon) y Olanzapina/Fluoxetina (comercializada como Symbyax).

En algunas realizaciones, el mamífero o ser humano que está siendo tratado con un compuesto de la invención ha sido diagnosticado con una enfermedad o trastorno particular, tal como los descritos en la presente. En esos casos, el mamífero o ser humano que está siendo tratado necesita dicho tratamiento. Sin embargo, no es necesario realizar previamente el diagnóstico.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas, que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la presente invención junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las definiciones establecidas en esta solicitud pretenden clarificar los términos utilizados a lo largo de la misma. La expresión "en la presente" significa en toda la solicitud.

20

Todos los compuestos en la presente invención pueden existir en formas estereoisoméricas o geométricas particulares. La presente invención toma en cuenta todos dichos compuestos, incluyendo isómeros cis y trans, enantiómeros R y S, diastereómeros, las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, para ser abarcados dentro del alcance de esta invención. Pueden encontrarse átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos dichos isómeros, así como también mezclas de los mismos, estén incluidos en esta invención. Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se conoce muy bien cómo preparar formas ópticamente activas tal como mediante resolución de formas racémicas, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o síntesis utilizando reactivos ópticamente activos. Cuando sea necesario, la separación del material

30

racémico se logrará mediante métodos conocidos en la técnica. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlace dobles C = N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente y todos dichos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se prefieren todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma isomérica o la estereoquímica específica.

10 Cuando un enlace a un sustituyente aparece cruzando un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente está enlazado al resto del compuesto de una fórmula determinada, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes, posiciones de sustituyentes y/o variables son aceptables solamente si dichas combinaciones resulta en compuestos estables.

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "opcionalmente sustituido" significa que la sustitución es opcional y, por lo tanto, es posible que el átomo o resto designado sea insustituido.

Tal como se utiliza en la presente, "alquilo", utilizado solo o como sufijo o prefijo, pretende incluir tanto grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena recta como ramificada que tengan de 1 a 12 átomos de carbono o, si se proporciona un número de átomos de carbono específico, entonces se pretende hacer referencia a ese número específico. Por ejemplo "alquilo C₀₋₆" denota alquilo que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. Cuando un subíndice es el entero 0 (cero), el grupo al que se refiere el subíndice indica que el grupo puede estar ausente, es decir hay un enlace directo entre el grupos.

Tal como se utiliza en la presente, "alquenilo", utilizado solo o como sufijo o prefijo, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos que contengan alqueno u olefina, tanto de

cadena recta como ramificada, que tengan de 2 a 12 átomos de carbono o, si se proporciona un número de átomos de carbono específico, entonces se pretende hacer referencia a ese número específico. Por ejemplo "alquenilo_{C₂₋₆}" denota alquenilo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos de alquenilo incluyen, a modo no taxativo, vinilo, alilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbut-2-enilo, 3-metilbut-1-enilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo y 4-hexenilo.

Tal como se utiliza en la presente, "alquinilo", utilizado también o como sufijo o prefijo, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos que contengan alquinilo u olefina tanto de cadena recta como ramificada que tengan de 2 a 12 átomos de carbono o, si se proporciona un número de átomos de carbono específico, entonces se pretende hacer referencia a ese número específico. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, pentinilo, hexinilo y 1-metilpent-2-inilo.

Tal como se utiliza en la presente, "aromático" se refiere a grupos hidrocarbonilo que tengan uno o más anillos de carbono insaturado que presentan carácter aromático, (por ejemplo $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprenden hasta 14 átomos de carbono. Adicionalmente "heteroaromático" se refiere a grupos que tienen uno o más anillos insaturados conteniendo carbono y uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre que presentan carácter aromático (por ejemplo $4n + 2$ electrones deslocalizados).

Tal como se utiliza en la presente, el término "arilo" se refiere a una estructura de anillo aromático compuesta por 5 a 14 átomos de carbono. Las estructuras de anillo que contienen 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono serían grupos aromáticos de un solo anillo, por ejemplo, fenilo. Las estructuras de anillo que contienen 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 serían policíclicas, por ejemplo naftilo. El anillo aromático puede sustituirse en una o más posiciones del anillo con los sustituyentes mencionados anteriormente. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados") en donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclilos. Ejemplos de anillos policíclicos incluyen, a modo no taxativo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina y 2,3-dihidro-1-benzofurano.

Tal como se utiliza en la presente, los términos "cicloalquilo" o "carbociclilo" pretenden incluir grupos de anillos saturados que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Estos pueden incluir sistemas policíclicos fusionados o con puente. Los cicloalquilos preferidos tienen de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillos y más preferiblemente tienen 3, 4, 5 y 6 carbonos en la estructura de anillos. Por ejemplo, "cicloalquiloC₃₋₆" denota grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "cicloalquenilo" pretende incluir grupos de anillos insaturados que tienen el número especificado de átomos de carbono. Estos pueden incluir sistemas policíclicos fusionados o con puente. Los cicloalquenilos preferidos tienen de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillos y más preferiblemente tienen 3, 4, 5 y 6 carbonos en la estructura de anillos. Por ejemplo, "cicloalqueniloC₃₋₆" denota grupos tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

Tal como se utiliza en la presente, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Contraión" se utiliza para representar una especie pequeña negativa o positivamente cargada tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato, tosilato, bencenosulfonato, amonio, ión de litio e ión de sodio y similares.

Tal como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" o "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado (a menos que se indique de otra forma) que contiene de 3 a 20 átomos de los cuales 1, 2, 3, 4 o 5 átomos del anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden, a menos que se indique de otra forma, estar unidos a carbono o nitrógeno, en donde un grupo -CH₂- se reemplaza opcionalmente por un -C(O)-; y en donde, a menos que se indique lo contrario, un átomo de nitrógeno o azufre del anillo opcionalmente se oxida para formar el óxido N o el óxido S u opcionalmente se cuaterniza un nitrógeno del anillo; en donde un -NH del anillo está opcionalmente sustituido por acetilo, formilo, metilo o mesilo; y un anillo está opcionalmente sustituido por uno o más halo. Se entenderá que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclilo

excede 1, entonces estos heteroátomos no serán adyacentes uno de otro. Si dicho grupo heterociclilo es bi- o tricíclico entonces al menos uno de los anillos opcionalmente puede ser un anillo heteroaromático o aromático siempre que al menos uno de los anillos no sea heteroaromático. Si dicho grupo heterociclilo es monocíclico entonces no debe ser
5 aromático. Ejemplos de heterociclilos incluyen, a modo no taxativo, piperidinilo, *N*-acetilpiperidinilo, *N*-metilpiperidinilo, *N*-formilpiperazinilo, *N*-mesilpiperazinilo, homopiperazinilo, piperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, dihidro-2*H*-piranilo, tetrahidrofuranilo y 2,5-dioxoimidazolidinilo.

10

Tal como se utiliza en la presente, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que contiene al menos un miembro heteroátomo en el anillo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que contienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos heteroarilo
15 incluyen a modo no taxativo, piridilo (es decir, piridinilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (es decir, furanilo), quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, aza-benzoxazolilo indolinilo,
20 imidazotiazolilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 1 a 20 átomos de carbono y en realizaciones adicionales de 3 a 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 a 14, 4 a 14, 3 a 7, o 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 a 4, 1 a 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 heteroátomo.

25

Tal como se utiliza en la presente, "haloalquilo", utilizado solo o como sufijo o prefijo, pretende incluir tanto grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena recta como ramificada que tengan al menos un sustituyente halógeno y que tengan de 1 a 12 átomos de carbono o, si se proporciona un número de átomos de carbono específico, entonces se
30 pretende hacer referencia a ese número específico. Por ejemplo "haloalquilo C₀₋₆" denota alquilo que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos de haloalquilo incluyen, a modo no taxativo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, 1-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 3,4-difluorobutilo.

Tal como se utiliza en la presente, la frase "grupo protector" significa sustituyentes temporarios que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas indeseadas. Ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres de sililo de alcoholes y acetales y cetales de aldehídos y cetonas respectivamente. El campo de la química del grupo protector ha sido estudiado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed.; Wiley: New York, 1999).

Tal como se utiliza en la presente, "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en la presente para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, a criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin causar demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, presentando una relación razonable riesgo/beneficio.

Tal como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto base se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no taxativo, sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales orgánicas o alcalinas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto base formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto base que contiene un resto ácido o básico mediante métodos químicos. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; generalmente se utiliza un medio no acuoso como éter dietílico, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo.

Tal como se utiliza en la presente, "tautómero" significa isómeros de otra estructura que

55

existen en equilibrio resultante de la migración de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, el tautomerismo ceto-enol en donde el compuesto resultante presenta propiedades de una cetona y un alcohol insaturado.

5 Tal como se utiliza en la presente "compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento con un grado de pureza útil a partir de la mezcla de reacción y formularse como un agente terapéutico eficaz.

10 Los compuestos de la invención adicionalmente incluyen hidratos y solvatos.

La presente invención adicionalmente incluye compuestos de la invención isotópicamente marcados. Un compuesto "isotópicamente" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en donde uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que
15 contiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que normalmente se encuentra en la naturaleza (es decir, que aparece naturalmente). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen a modo no taxativo ^2H (también escrito como D para deuterio), ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl ,
20 ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionucleido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de dicho compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para la marcación del receptor *in vitro* y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S generalmente son los más útiles. Para aplicaciones de imágenes radiográficas ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I ,
25 ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br generalmente son los más útiles.

Se entenderá que un "compuesto radiomarcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunas realizaciones el radionucleido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

30

Con el fin de evitar dudas la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos abarcados dentro del alcance de la fórmula (I) tal como se define anteriormente.

Se apreciará que, a lo largo de esta memoria descriptiva, el número y la naturaleza de los sustituyentes en los anillos en los compuestos de la invención se seleccionará de forma tal de evitar combinaciones estéricamente indeseables.

- 5 El tratamiento antidemencia definido en la presente puede administrarse como terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, quimioterapia convencional. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes potenciadores cognitivos y/o de la memoria o agentes antipsicóticos atípicos.

10

Dicho tratamiento conjunto puede lograrse mediante dosificación separada, secuencial o simultánea de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación utilizan los compuestos de esta invención.

- 15 La quimioterapia convencional adicional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes:

(i) antidepresivos tales como agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropion, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepin, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteon, reboxetina, robalzotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

25

(ii) antipsicóticos atípicos incluyendo, por ejemplo, quetiapina y metabolito(s) e isómero(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(iii) antipsicóticos incluyendo, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, benxisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida,

30

suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

- 5 (iv) ansiolíticos incluyendo, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos tales como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepoxida, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamate, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, 10 reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

- (v) anticonvulsivos incluyendo, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los 15 mismos.

(vi) terapias para Alzheimer incluyendo, por ejemplo, donapezil, memantina, tacrina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

- 20 (vii) terapias para Parkinson incluyendo, por ejemplo, deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, MAOB inhibidores tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de alfa-2, inhibidores de la recaptación de la dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la sintasa de óxido nítrico neuronal y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente 25 activos de los mismos.

- (viii) terapias para la migraña incluyendo, por ejemplo, almotriptan, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptan, frovatriptan, lisurida, naratriptan, pergolida, pramipexol, rizatriptan, ropinirol, sumatriptan, zolmitriptan, 30 zomitriptan y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(ix) terapias para accidentes cerebrovasculares incluyendo, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodil y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

5 (x) terapias para la incontinencia urinaria incluyendo, por ejemplo, darafenacin, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotan, solifenacina, tolterodina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(xi) terapias para el dolor neuropático incluyendo, por ejemplo, gabapentina, lidoderm,
10 pregablina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(xii) terapias para el dolor nociceptivo tales como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes e
15 isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(xiii) terapias para el insomnio incluyendo, por ejemplo, agomelatina, allobarbitol, alonimid, amobarbital, benzoctamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, mecloqualona,
20 melatonin, mefobarbital, metaqualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteon, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidam y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(xiv) estabilizadores del humor incluyendo, por ejemplo, carbamazepina, divalproex,
25 gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamil y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

Dichos productos de combinación utilizan los compuestos de esta invención dentro de los
30 rangos de dosificación descritos en la presente y el o los otros compuestos farmacéuticamente activos dentro de los rangos de dosificación aprobados y/o la dosificación descrita en las publicaciones de referencia.

Los compuestos de la presente invención se administrarán por vía oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, por inhalación, insuflación, sublingualmente, intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratorácicamente, intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente, intracerebroventricularmente y mediante
5 inyección en las articulaciones.

La dosificación dependerá de la ruta de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores que normalmente se tienen en cuenta por el médico tratante al momento de determinar el régimen individual y el nivel de dosificación
10 más adecuado para un paciente en particular.

Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención para su uso en la terapia de la demencia es una cantidad suficiente como para aliviar en un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano, los síntomas de demencia, reducir la evolución de
15 demencia, o reducir en pacientes con síntomas de demencia el riesgo de empeorar.

Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención también puede contener, o administrarse conjuntamente (simultánea o secuencialmente) con, uno o más agentes farmacológicos de valor en el tratamiento de una
20 o más de las afecciones mencionadas en la presente.

Las sales de los compuestos de la invención son preferiblemente fisiológicamente bien toleradas y no tóxicas. Muchos ejemplos de sales son conocidos por los expertos en la técnica. Todas esas sales se encuentran dentro del alcance de esta invención y las
25 referencias a compuestos incluyen las formas de sales de los compuestos.

Cuando los compuestos contienen una función amina, pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo mediante la reacción con un agente de alquilación según métodos bien conocidos para los expertos. Dichos compuestos de amonio cuaternario se encuentran
30 dentro del alcance de la invención.

Los compuestos que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en la presente a un compuesto que contiene una función amina incluye asimismo

el N-óxido.

Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más átomos de nitrógeno pueden oxidarse para formar un N-óxido. Los ejemplos particular de N-óxidos son
5 aquellos N-óxidos de una amina terciara o de un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

Los N-óxidos pueden formarse mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un ácido per- (por ejemplo un ácido
10 peroxicarboxílico), véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4.^a edición, Wiley Interscience. Más particularmente, los N-óxidos pueden obtenerse mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) en donde el compuesto amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un
disolvente inerte tal como diclorometano.

15 Cuando los compuestos contienen centros quirales, todas las formas ópticas individuales tales como enantiómeros, epímeros, atropisómeros y diastereoisómeros, así como también mezclas racémicas de los compuestos se encuentran dentro del alcance de la invención.

20 La cantidad del compuesto a ser administrado variará para el paciente tratado y variará de aproximadamente 100 ng/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal por día y preferiblemente se encontrará entre 10 pg/kg y 10 mg/kg por día. Por ejemplo, las dosificaciones pueden prepararse rápidamente por los expertos en la técnica a partir de esta memoria y del conocimiento de la técnica. Por lo tanto, el experto en la técnica puede
25 determinar rápidamente la cantidad del compuesto y aditivos, vehículos y/o portadores opcionales en composiciones y administrarla en métodos de la invención.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que pueden utilizarse como medicamentos,
30 por ejemplo para tratar o prevenir patologías relacionadas con A β .

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir patologías relacionadas con A β .

- 5 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de patologías relacionadas con A β , que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto, tal como un mamífero o un ser humano, que lo necesite.
- 10 Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables proporcionan de ese modo métodos de tratamiento de patologías relacionadas con A β , tal como, a modo no taxativo, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, deterioro cognitivo leve, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional
- 15 asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, lesión cerebral traumática y degeneración córtico-basal.
- 20 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I junto con excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 25 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β en un mamífero, tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I y al menos un agente potenciador cognitivo, un agente potenciador de la memoria o un inhibidor de la colinesterasa, en donde dicha
- 30 patología relacionada con A β es la enfermedad de Alzheimer.

El tratamiento de una patología relacionada con A β definida en la presente puede administrarse como terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención,

tratamiento conjunto con terapia de valor en el tratamiento de una o más afecciones a las que se hace referencia en la presente. Dicha terapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes potenciadores cognitivos y/o de la memoria o agentes antipsicóticos atípicos. Los agentes potenciadores cognitivos, agentes potenciadores de la memoria e inhibidores de la acetilcolinesterasa incluyen, a modo no taxativo, donepezil (Aricept), galantamina (Reminilo o Razadyne), rivastigmina (Exelon), tacrina (Cognex) y memantina (Namenda, axura o Ebixa). Agentes antipsicóticos atípicos incluyen, a modo no taxativo, olanzapina (comercializada como Zyprexa), aripiprazol (comercializado como Abilify), risperidona (comercializada como Risperdal), quetiapina (comercializada como Seroquel), clozapina (comercializada como Clozaril), ziprasidona (comercializada como Geodon) y olanzapina/fluoxetina (comercializada como Symbyax).

Dicho tratamiento conjunto puede alcanzarse mediante dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación utilizan los compuestos de la invención.

La terapia convencional adicional puede incluir una o más de las siguientes categorías de los agentes:

(i) antidepresivos tales como agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropion, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepin, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteon, reboxetina, robalzotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(ii) antipsicóticos atípicos incluyendo, por ejemplo, quetiapina y metabolito(s) e isómero(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(iii) antipsicóticos incluyendo, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, benzisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina,

divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, 5 zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(iv) ansiolíticos incluyendo, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos tales como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, 10 brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepoxida, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamate, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

15 (v) anticonvulsivos incluyendo, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

20 (vi) terapias para Alzheimer incluyendo, por ejemplo, donapezil, memantina, tacrina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(vii) terapias para Parkinson incluyendo, por ejemplo, deprenilo, l-dopa, Requip, Mirapex, MAOB inhibidores tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como 25 Tasmar, inhibidores de alfa-2, inhibidores de la recaptación de la dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la sintasa de óxido nítrico neuronal y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

30 (viii) terapias para la migraña incluyendo, por ejemplo, almotriptan, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptan, frovatriptan, lisurida, naratriptan, pergolida, pramipexol, rizatriptan, ropinirol, sumatriptan, zolmitriptan,

zomitriptan y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(ix) terapias para accidentes cerebrovasculares incluyendo, por ejemplo, abciximab, activa- 5 sa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodil y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(x) terapias para la incontinencia urinaria incluyendo, por ejemplo, darafenacin, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotan, solifenacina, tolterodina y equivalentes e isómero(s) y 10 metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(xi) terapias para el dolor neuropático incluyendo, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregablina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

15 (xii) terapias para el dolor nociceptivo tales como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

20 (xiii) terapias para el insomnio incluyendo, por ejemplo, agomelatina, allobarbital, alonimid, amobarbital, benzoctamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, clorctato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, mecloqualona, melatonin, mefobarbital, metaqualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteon, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidam y equivalentes 25 e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.

(xiv) estabilizadores del humor incluyendo, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamil y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los 30 mismos.

Dichos productos de combinación utilizan los compuestos de esta invención dentro de los rangos de dosificación descritos en la presente y el o los otros compuestos

farmacéuticamente activos dentro de los rangos de dosificación aprobados y/o la dosificación descrita en las publicaciones de referencia.

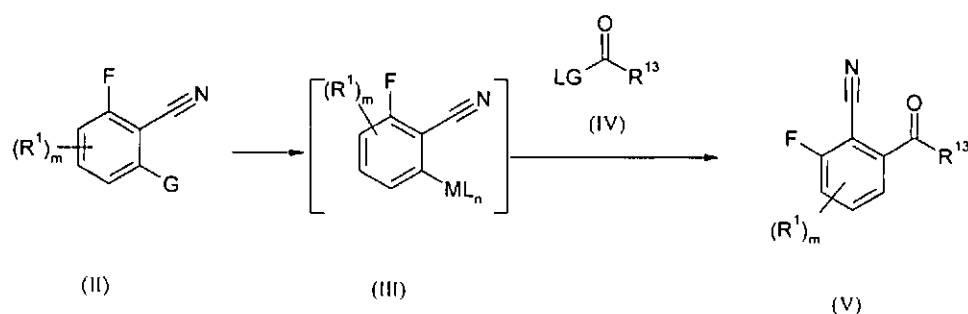
Métodos de preparación

5

La presente invención también se refiere a procesos para preparar el compuesto de fórmula (I) como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. A lo largo de la siguiente descripción de dichos procesos se comprenderá que, cuando sea apropiado, se agregarán grupos protectores adecuados a los distintos reactivos e intermediarios y posteriormente se eliminarán de los mismos de una manera que será fácilmente comprendida por el experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para utilizar dichos grupos protectores, así como ejemplos de grupos protectores adecuados, se describen, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis* de T.W. Greene, P. G. M Wutz, 3.^a edición, Wiley-Interscience, New York, 1999. Se comprenderá que, alternativamente, pueden utilizarse microondas para calentar las mezclas de reacción.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{13} y R^{14} se definen como para A o B en la fórmula (I) precedente, R^C se define como para C en la fórmula (I) precedente y R^I es, a menos que se especifique de otra forma, tal como se define en la fórmula (I). Dicho proceso comprende:

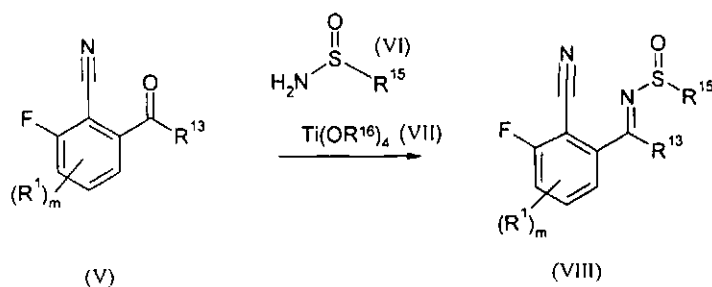
- (i) *formación de un correspondiente compuesto de fórmula (V):*
- Un compuesto de fórmula (V) puede obtenerse como se describe en el Esquema 1, por ejemplo mediante metalación o intercambio metal-halógeno de un compuesto de fórmula (II), en donde G es un hidrógeno o un halógeno respectivamente, para obtener un intermediario de fórmula (III), en donde L es un ligando tal como halógeno y n es entre 0 y 6. El intermediario (III) no se aísla, sino que se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto de fórmula (IV), en donde LG es $N(CH_3)(OCH_3)$ o halógeno u otro grupo saliente adecuado como lo describe R. K. Dieter (*Tetrahedron*, 55 (1999) 4177-4236).



Esquema 1

La reacción puede llevarse a cabo mediante tratamiento de un compuesto de fórmula (II), en donde G es un halógeno (tal como yodo o bromo) con un reactivo de metalación adecuado, tal como un reactivo de litio (tal como terc-butillitio, n-butillitio, diispropilamida de litio o tetrametil piperidina de litio) o con un reactivo de Grignard (tal como bromuro de isopropilmagnesio) o con un metal (tal como magnesio, zinc o manganeso), mediante métodos convencionales conocidos en la técnica. Opcionalmente, el intermediario de fórmula (III) formado adicionalmente puede transmetalizarse mediante tratamiento con una sal de metal o complejo de metal, tal como di(bromuro de litio) de cianuro de cobre, para obtener un nuevo intermediario de fórmula (III) y luego tratar dicho intermediario de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV), en donde LG representa un grupo saliente tal como un halógeno (tal como cloro) o N(CH₃)(OCH₃). Opcionalmente, esta transformación puede realizarse bajo la influencia de un catalizador de metal de transición, tal como una sal o complejo de paladio como se describe en la bibliografía por R. K. Dieter, (*Tetrahedron*, 55 (1999) 4177-4236). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano a una temperatura entre -105°C y temperatura ambiente.

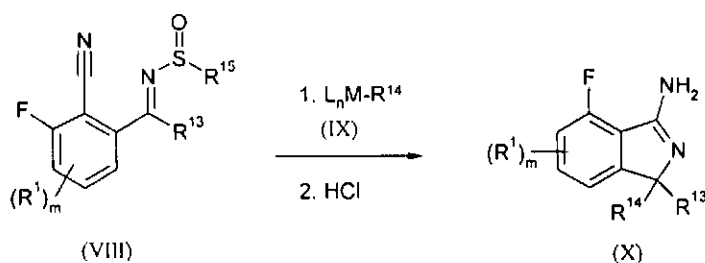
(ii) formación de un correspondiente compuesto de fórmula (VIII):



Esquema 2

Un compuesto de fórmula (VIII) puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) (Esquema 2), en donde R^{15} es alquilo (tal como por ejemplo *tert*-butilo). La reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis adecuado de fórmula (VII), en donde R^{16} es alquilo (tal como etilo o isopropilo). La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado (tal como éter dietílico o tetrahydrofurano) a una temperatura entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. El compuesto (VI) puede utilizarse como el enantiómero puro para obtener un compuesto enantioméricamente puro (VII).

(iii) *Formación de un correspondiente compuesto de fórmula (X)*



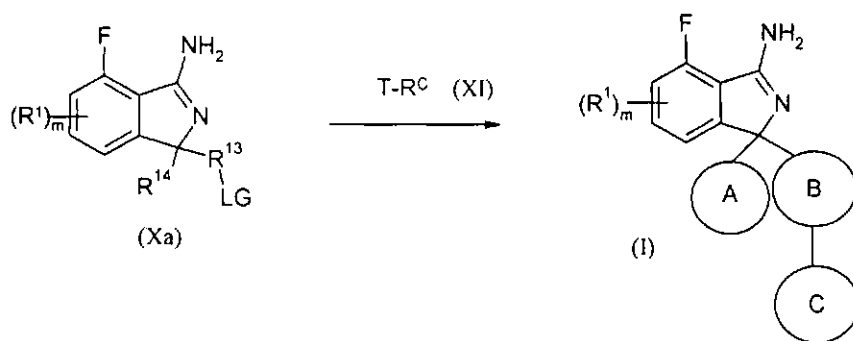
Esquema 3

Un compuesto de fórmula (X) puede prepararse como se muestra en el Esquema 3 mediante tratamiento de un compuesto de fórmula (VIII) con un reactivo organometálico apropiado de fórmula (IX) en donde M es un metal (tal como litio, zinc o magnesio), L es un ligando (tal como halógeno) y n es entre 0 y 2 y R^{14} es tal como se define anteriormente, y luego tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, tal como éter dietílico o tetrahydrofurano, a una temperatura entre -105°C y temperatura ambiente. El reactivo organometálico de fórmula (IX) puede generarse a partir del correspondiente LG- R^{14} , en donde LG representa un grupo saliente tal como un halógeno, tal como yoduro, bromuro o cloruro mediante métodos conocidos como se describe en *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March 4.^a edición, Wiley Interscience. Si en esta reacción se utiliza un compuesto (VIII) enriquecido o enantioméricamente puro, puede obtenerse un compuesto (X) enriquecido o enantioméricamente puro.

(iv) *Formación de un correspondiente compuesto de fórmula (I):*

Un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse (Esquema 4) comenzando a partir de, por ejemplo, un compuesto de fórmula (Xa), en donde LG representa un grupo saliente tal

como halógeno (tal como cloro, bromo o yodo) o un alquil-, aril- o haloalquil-sulfonato (tal como triflato) y haciendo reaccionar dicho compuesto (Xa) con un compuesto de fórmula (XI), en donde R^C se define como figura anteriormente y T representa un ácido borónico o un éster borónico o un estano, bajo la influencia de un catalizador de metal de transición como se describe, por ejemplo, en *Metal Catalyzed Cross-coupling Reactions* de F. Diederich y P. J. Stang, Wiley VCH, Weinheim, 1998. El compuesto de fórmula (XI) puede generarse a partir del correspondiente $LG-R^C$, en donde LG representa un grupo saliente, tal como un halógeno, (tal como yoduro, bromuro o cloro) mediante métodos conocidos como se describe en por ejemplo *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March 4.^a edición, Wiley Interscience,



Esquema 4

La reacción puede llevarse a cabo mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (Xa) con un ácido borónico o éster borónico o estano de arilo o heteroarilo de fórmula T- R^C . La reacción también puede llevarse a cabo utilizando un catalizador de metal adecuado tal como un catalizador de paladio, tal como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0), dicloruro de difenilfosfinaferroceno paladio, acetato de paladio(II) o bis(dibencilidenoacetona) paladio (0). Opcionalmente, un ligando adecuado tal como trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina o 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo. En la reacción pueden utilizarse una base adecuada, tal como fluoruro de cesio, una alquilamina, tal como trietilamina, o un carbonato o hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio o hidróxido de sodio. Dicha reacción puede llevarse a cabo a un rango de temperatura entre +20°C y +160°C, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, agua, etanol, *N,N*-dimetilacetamida o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas del mismo. Si en esta reacción se utiliza un compuesto (Xa)

enriquecido o enantioméricamente puro, puede obtenerse un compuesto (I) enriquecido o enantioméricamente puro.

Los compuestos de fórmula (II), (IV), (VI), (VII), (IX) y (XI) son compuestos
5 comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliografía, o se preparan mediante procesos convencionales conocidos en la técnica.

Métodos generales

10 Todos los disolventes utilizados fueron de grado analítico y para las reacciones rutinariamente se utilizaron disolventes anhidro comercialmente disponibles.

Los materiales de partida utilizados se encontraban disponibles comercialmente de distintas fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con procedimientos descritos en la
15 bibliografía.

El calentamiento por microondas se llevó a cabo en una cavidad de microondas Creator, Initiator o Smith Synthesizer unimodal con irradiación continua a 2450 MHz.

20 Los espectros de ^1H NMR se registraron en el disolvente deuterado indicado a 400 MHz y los espectros se obtuvieron, a menos que se indique de otra forma, utilizando un espectrómetro de NMR Bruker av400 equipado con un cabezal de sonda SEI $^1\text{H}/\text{D}-^{13}\text{C}$ de inyección de flujo de 3 mm con gradientes en Z, utilizando un manipulador de líquidos BEST 215 para la inyección de las muestras, o utilizando espectrómetro de NMR Bruker
25 DPX400 equipado con un cabezal de sonda de 4 núcleos con gradientes en Z. Los espectros a 500 MHz se registraron utilizando un espectrómetro de NMR Bruker 500MHz Avance III operado a 500 MHz para ^1H , 125 MHz para ^{13}C y 50 MHz para ^{15}N , equipado con un cabezal de sonda de 5 mm TXI con gradientes en Z. Los espectros a 600 MHz se registraron utilizando un espectrómetro de NMR aBruker DRX600, operado a 600 MHz
30 para ^1H , 150 MHz para ^{13}C y 60 MHz para ^{15}N equipado con un cabezal de sonda de 5 mm TXI con gradientes en Z. Los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm campo abajo y arriba a partir de TMS. Las multiplicidades en las resonancias se indican como s, d, t, q, m y br para singulete, doblete, triplete, cuartete, multiplete y ancho, respectivamente.

En los casos en los que los espectros de la NMR son complejos solo se indican señales diagnóstico.

Los análisis por LC-MS se registraron en un LCMS Waters equipado con una columna C8
5 Waters X-Terra MS (3,5 μm , 100 mm x 3,0 mm i.d.). El sistema de fase móvil consistió en
A: 10 mM acetato de amonio en agua/acetonitrilo (95:5) y B: acetonitrilo. Se aplicó un
gradiente lineal desde 0% a 100% B en 4-5 minutos con una tasa de flujo de 1,0 mL/min.
El espectrómetro de masas estaba equipado con una fuente de ionización por
electropulverización (ES) operada en modo iónico positivo o negativo. El voltaje del
10 capilar fue de 3 kV y el espectrómetro de masas normalmente se escaneó entre m/z 100-
700. Como alternativa, las condiciones de la HPLC LC-MS fueron como se describe a
continuación: Columna: Agilent Zorbax SB-C8 2mm ID X 50mm Flujo: 1,4 mL/min
Gradiente: 95% A a 90% B en 3 min. retención 1 minuto rampa descendiente a 95% A en
1 minuto y retención 1 minuto. En donde A = 2% acetonitrilo en agua con 0,1% ácido
15 fórmico y B = 2% agua en acetonitrilo con 0,1% ácido fórmico. UV-DAD 210-400 nm. O
los análisis de LC-MS se llevaron a cabo en una LC-MS que consistía en un administrador
de muestras Waters 2777C, una bomba binaria Waters 1525 μ , un horno para columna
Waters 1500, un espectrómetro de masas cuadrupolo sencillo Waters ZQ, un detector de
arreglo de diodos Waters PDA2996 y un detector de ELS Sedex 85. El espectrómetro de
20 masas se configuró con una fuente de iones de ionización química a presión atmosférica
(APCI) que se equipó adicionalmente con un dispositivo de fotoionización a presión
atmosférica (APPI). El espectrómetro de masas escaneó en modo positivo, cambiando de
modo APCI a APPI. El rango de masas se fijó en m/z 120-800 utilizando un tiempo de
escaneo de 0,3 s. El reflector de APPI y la corona de APCI se fijaron en 0,86 kV y 0,80
25 μA , respectivamente. Adicionalmente, la temperatura de desolvatación (300°C), el gas de
desolvatación (400 L/Hr) y el gas de cono (5 L/Hr) fueron constantes tanto para el modo
APCI como APPI. La separación se llevó a cabo utilizando una columna Gemini C18, 3,0
mm x 50 mm, 3 μm , (Phenomenex) y se llevó a cabo a una tasa de flujo de 1 ml/min. Se
utilizó un gradiente lineal comenzando con 100% A (A: 10 mM acetato de amonio en 5%
30 metanol) y finalizando con 100% B (metanol). La temperatura del horno de columna se
fijó en 40°C.

Los espectros de masas (MS) se llevaron a cabo utilizando un sistema automatizado con ionización química a presión atmosférica (APCI o CI) o por electropulverización (+ESI). Generalmente se informan solamente los espectros en los que las masas base son observadas. El ión principal de masa más bajo se proporciona para moléculas en las que la división isotópica resulta en múltiples picos de espectros de masas (por ejemplo cuando el cloro se encuentra presente).

Los análisis de UPLCMS se llevaron a cabo en un sistema de UPLC Waters Acquity que consistía en un muestreador automático Acquity, un organizador de muestras Acquity, un administrador de columnas Acquity, un administrador de disolventes binario Acquity, un detector de PDA UPLC Acquity y un detector SQ Waters.

El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de ionización por electropulverización (ESI) operada en modo iónico positivo o negativo. El voltaje del capilar se fijó en 3,0 kV y el voltaje de cono en 30 V, respectivamente. El espectrómetro de masas se escaneó entre m/z 100-600 con un tiempo de escaneo de 0,105s. El detector de arreglo de diodos escaneó de 200-400 nm. La temperatura del administrador de columnas se fijó en 60°C. La separación se llevó a cabo en una columna Acquity, UPLC BEH, C18 1,7 μ M con una ejecución con una tasa de flujo de 0,5 ml/min. Se aplicó un gradiente lineal comenzando con 100 % A (A: 10mM NH_4OAc en 5% CH_3CN) y finalizando con 100% B (B: CH_3CN) después de 1,3 min luego 100 % B durante 0,6 min.

Columna Acquity, UPLC BEH, C18 1,7 μ M. Gradiente lineal, flujo 0,5 ml/min. 0-100 % B (MeCN) en 1,3 min, luego 100 % B durante 0,6 min. ESpos/ESneg, m/z 100-600. A (A: 10mM NH_4OAc en 5% CH_3CN)
Columna Acquity, UPLC BEH, C18 1,7 μ M. Gradiente lineal, flujo 0,5 ml/min, 0-100 % B (MeCN) en 2,5 min, luego 100 % B hasta 3,8 min. ES+/ES-, m/z 100-600.
A (A: 10mM NH_4OAc en 5% CH_3CN)

Los análisis de GC-MS se llevaron a cabo en un Agilent 6890N GC equipado con una columna Chrompack CP-Sil 5CB (25 m x 0,25 mm i.d. $df = 0,25$), acoplada a un detector selectivo de masas Agilent 5973 operado en modo de ionización química (CI) y la MS se escaneó entre m/z 50-500.

Los análisis de masas exactas se llevaron a cabo en un QTOF micro (Waters). El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de ionización por electropulverización que utiliza dos sondas, una sonda de muestra y una sonda de masa de referencia, respectivamente. La solución de masa de referencia fue leucina encefalina (0,5 ng/ μ L en agua MilliQ) infundida a una tasa de flujo de 0,1 mL/min. La frecuencia de escaneo de referencia se fijó en 5,5 s. Antes del análisis, el espectrómetro de masas se calibró en el modo positivo entre 90-1000 Da utilizando una solución de formiato de sodio. El espectrómetro de masas escaneó en modo centroide entre m/z 100-1000 con un tiempo de escaneo de 1,0 s. El voltaje del capilar se fijó en 3,3 kV y el voltaje del cono de la ES se fijó en 28 V. La temperatura de la fuente y la temperatura de desolvatación se fijaron en 110 °C y 350 °C, respectivamente. La energía de colisión se fijó en 6,0 V. El QTOF micro se equipó con una LC (HP1100 Agilent, desgasificador, bomba binaria, ALS y un compartimiento de columna). La columna utilizada fue una Gemini C18, 3,0 x 50 mm, 3 μ m operada a una tasa de flujo de 1,0 mL/min. Se aplicó un gradiente lineal comenzando con 100% A (A: 10 mM acetato de amonio) y finalizando con 100% B (B: acetonitrilo) después de 4 min. La temperatura del horno de columna se fijó en 40°C. El flujo se dividió 1:4 antes de la fuente de iones. Se inyectaron 3 μ L de la muestra en la columna.

Los ensayos de HPLC se llevaron a cabo utilizando un sistema Agilent HP1100 Series equipado con una columna C₈ Waters X-Terra MS, (3,0 x 100 mm, 3,5 μ m). La temperatura de la columna se fijó en 40°C y la tasa de flujo en 1,0 mL/min. El detector de arreglo de diodos se escaneó de 200-300 nm. Se aplicó un gradiente lineal de 0% a 100% B en 4 min. Fase móvil A: 10 mM acetato de amonio en agua/acetonitrilo (95:5), fase móvil B: acetonitrilo.

La HPLC preparativa se llevó a cabo en un sistema Waters Auto purificación HPLC-UV con un detector de arreglo de diodos utilizando una columna C₈ Waters XTerra MS (19x300 mm, 7 μ m) y se aplicó un gradiente lineal de fase móvil B. Fase móvil A: acetato de amonio 0,1 M en agua/acetonitrilo (95:5) y fase móvil B: acetonitrilo. Tasa de flujo: 20 mL/min. La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas para TLC Merck (gel de sílice 60 F₂₅₄) y las manchas se visualizaron con UV. La cromatografía instantánea se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60 Merck (0,040-0,063 mm), o empleando un

sistema Combi Flash[®] Companion[™] utilizando columnas instantáneas de fase normal RediSep[™].

La separación de fases se realizó opcionalmente en un separador de fases Isolute[®].

5

Temperatura ambiente se refiere a 20–25°C.

Las composiciones de mezclas de disolventes se proporcionan como porcentajes de volumen o relaciones de volumen.

10

Términos y abreviaturas:

	atm:	presión atmosférica;
	Boc:	t-butoxicarbonilo;
	Cbz:	benciloxicarbonilo;
15	DCM:	diclorometano;
	DIPEA:	diisopropiletilamina;
	DMF:	N,N-dimetilformamida;
	DMSO:	dimetil sulfóxido;
	Et ₂ O:	éter dietílico;
20	EtoAc:	acetato de etilo;
	h:	hora(s);
	HPLC:	cromatografía líquida de alta presión;
	min:	minuto(s).;
	MeOH:	metanol;
25	NMR:	resonancia magnética nuclear;
	psi:	libras por pulgada cuadrada;
	TFA:	ácido trifluoroacético;
	THF:	tetrahidrofurano;
	ACN:	acetonitrilo.
30	t.a.	temperatura ambiente
	sat	saturado
	ac	acuoso

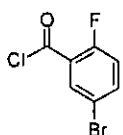
Los compuestos se nombraron utilizando el software CambridgeSoft MedChem ELN v2.1 o ACD/Name, versión 9.0, de Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canadá, www.acdlabs.com, 2004.

5 EJEMPLOS

A continuación figuran un número de ejemplos no taxativos de compuestos de la invención.

Ejemplo 1i

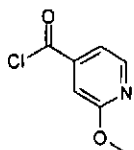
10 Cloruro de 5-bromo-2-fluoro-benzoilo



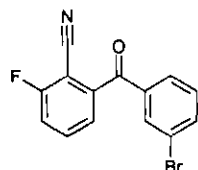
A una suspensión de ácido 5-bromo-2-fluoro-benzoico (10,0 g, 45,7 mmol) en diclorometano anhidro (200 mL) se agregó cloruro de oxalilo (5,2 mL, 59,4 mmol) y luego DMF anhidra (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
15 toda la noche, luego se concentró hasta secarse al vacío para proporcionar compuesto del título en rendimiento cuantitativo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,22 (dd, 1 H), 7,77-7,73 (m, 1 H), 7,14 (dd, 1 H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm - 110,55

20 Ejemplo 2i

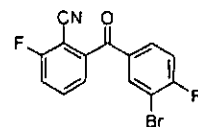
Cloruro de 2-metoxi-isonicotinoilo



Se agregó cloruro de tionilo (30,0 mL, 0,39 mol) a una suspensión de ácido 2-metoxi-isonicotínico (15,0 g, 97,9 mmol) en tolueno anhidro (150 mL). La mezcla se calentó a
25 80°C bajo nitrógeno durante 3 horas, se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título 7,7 g (46% de rendimiento).
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,36 (d, 1 H), 5,30 (d, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 4,00 (s, 3 H).

Ejemplo 3i**2-(3-Bromobenzoyl)-6-fluorobenzonitrilo**

Una solución de cianuro de cobre(I) (4,70 g, 52,50 mmol) y bromuro de litio (2,63 mL,
5 105,00 mmol) en THF (65 mL) se agregó a yoduro de (2-ciano-3-fluorofenil)zinc(II) (100
mL, 50 mmol) a -78°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a t.a. durante 1h y
luego se enfrió hasta alcanzar -78°C . Se agregó gota a gota cloruro de 3-bromobenzoylo
(6,94 mL, 52,50 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 4h. Se agregó NH_4Cl (50 mL, sat
ac) y luego agua (50 mL). El THF se retiró al vacío y el residuo acuoso se diluyó con agua
10 (100 mL) y DCM (150 mL). Se retiró un precipitado mediante filtración y el filtrado se
agregó a un embudo de separación. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo
con DCM (100 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 mL), se
secaron sobre MgSO_4 , se concentraron y purificaron mediante una columna de gel de sílice
eluida con DCM para proporcionar el compuesto del título (13,37 g, 88% de rendimiento):
15 MS (ES+) m/z 304, 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

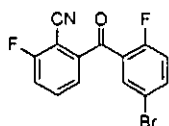
Ejemplo 4i**2-(3-Bromo-4-fluoro-benzoyl)-6-fluoro-benzonitrilo**

20 A una solución de 2-ciano-3-fluorofenilzinc (80,0 mL, 40,0 mmol, 0,5 M en THF),
tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (2,3 g, 2,0 mmol) se agregó en pequeñas porciones a 0°C .
Una solución de cloruro de 3-bromo-4-fluorobenzoylo (10,0 g, 42,1 mmol) en THF anhidro
(20 mL) luego se agregó gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora.
La reacción se aplacó mediante adición de agua (150 mL) y la mezcla resultante se extrajo
25 con acetato de etilo (2 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con
salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto bruto se
purificó mediante cromatografía instantánea en columna utilizando 30% de acetato de etilo
en hexanos para proporcionar el compuesto del título (7,90 g, 61% de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,07 (dd, 1 H), 7,79-7,71 (m, 2 H), 7,48-7,42 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm - 97,16, - 103,63.

Ejemplo 5i

5 2-(5-Bromo-2-fluoro-benzoyl)-6-fluoro-benzonitrilo

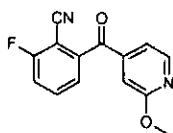


El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 4i en 61% de rendimiento, comenzando a partir de cloruro de 5-bromo-2-fluorobenzoyl (11,0 g, 45,7 mmol).

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,87 (dd, 1 H), 7,74-7,70 (m, 2 H), 7,49-7,44 (m, 2 H), 7,07 (t, 1 H). ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm - 104,24, - 111,43.

Ejemplo 6i

2-Fluoro-6-(2-metoxipiridina-4-carbonil)-benzonitrilo



15

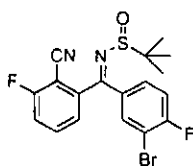
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 4i en 73% de rendimiento, comenzando a partir de yoduro de 3-fluoro-2-cianopiridina (0,5M en THF, 88,0 mL, 44,0 mmol) y cloruro de 2-metoxiisonicotinoilo (7,7 g, 44,9 mmol).

17 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,39 (d, 1 H), 7,75-7,71 (m, 1 H), 7,50-7,46 (m, 2 H), 7,22 (d, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 4,00 (s, 3 H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm - 103,46.

20

Ejemplo 7i

N-((3-bromo-4-fluorofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida



25

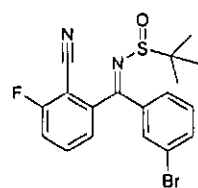
Se agregó 2-(3-bromo-4-fluorobenzoyl)-6-fluorobenzonitrilo (7,9 g, 24,5 mmol) disuelto en THF seco (40 mL) a una solución de etóxido de titanio (IV) (12,7 mL, 61,3 mmol) en

THF seco (30 mL) a temperatura ambiente. Se agregó 2-metil-2-propanosulfinamida (3,57 g, 29,4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 22 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agregó metanol (120 mL) y luego bicarbonato de sodio saturado (12 mL). La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de sulfato de sodio y los sólidos se lavaron abundantemente con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna utilizando un gradiente de 30 - 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 5,7 g (55% de rendimiento) del compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,81 (m, 1 H), 7,72-7,67 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,36-7,32 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,19 (t, 1 H), 1,37 (s, 9 H); ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -99,65, -100,18, -104,55, -105,17; MS (ES+) m/z 424,94, 426,95 $[\text{M}+1]^+$

Ejemplo 8i

N-((3-Bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

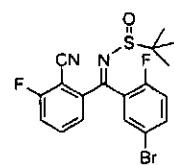


El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 7i en 78% de rendimiento, comenzando a partir de 2-(3-bromobenzoyl)-6-fluorobenzonitrilo (10 g, 32,88 mmol):

MS (ES+) m/z 407, 409 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 9i

N-((5-bromo-2-fluorofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

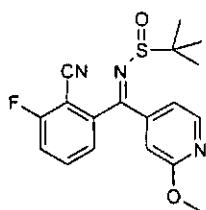


El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 7i en 59% de rendimiento, comenzando a partir de 2-(5-bromo-2-fluoro-benzoyl)-6-fluoro-benzonitrilo (7,9 g, 24,5 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,62-7,58 (m, 2 H), 7,37-7,06 (m, 4 H), 1,41 (s, 9 H);
 ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -103,44, -105,53, -112,29, -113,76; MS (ES+) m/z
425,00, 427,02 $[\text{M}+1]^+$

5 **Ejemplo 10i**

N-((2-Ciano-3-fluorofenil)(2-metoxipiridin-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 7i en 49% de
10 rendimiento, comenzando a partir de 2-fluoro-6-(2-metoxipiridina-4-carbonil)-
benzonitrilo (8,2 g, 32,0 mmol)

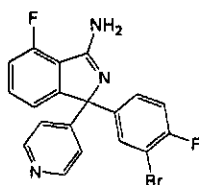
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,27 (d, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,32 (t, Hz, 1 H), 7,20 (d,
1 H), 7,12 (m, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 1,39 (s, 9 H).

^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -105,02, -105,36; MS (ES+) m/z 360,08 $[\text{M}+1]^+$

15

Ejemplo 11i

1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina

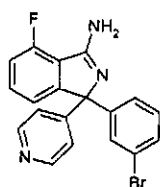


Una solución de 4-yodopiridina (0,530 g, 2,59 mmol) en THF (5 mL) se agregó gota a gota
20 a una mezcla de terc-butilitio (1,6 M en pentano, 2,94 mL, 4,70 mmol) en THF (20,00
mL) a -100°C bajo una atmósfera de argón. Se agregó N-((3-bromo-4-fluorofenil)(2-ciano-
3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,00 g, 2,35 mmol) en THF (7,50
mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a -100°C durante 30 min. El baño de
enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó
25 agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron
sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (15,00 mL) y luego se
agregó cloruro de hidrógeno (2 M en éter dietílico, 2,351 mL, 4,70 mmol) y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso (saturado) y cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 10 % (amoníaco 3,5 M en metanol) en diclorometano proporcionó 0,088 g (9% de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 400 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 12i

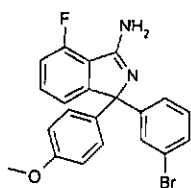
1-(3-Bromofenil)-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 11i en 88% de rendimiento, comenzando a partir de N-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,07 g, 10 mmol). MS (ES+) m/z 382, 384 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 13i

1-(3-Bromofenil)-4-fluoro-1-(4-metoxifenil)-1*H*-isoindol-3-amina

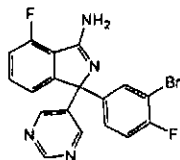


Se agregó bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (6,00 mL, 3,00 mmol) a una solución de N-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,407 g, 1 mmol) en THF (10 mL) a 0°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó y se dejó alcanzar t.a. durante toda la noche, luego se aplacó con NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases (Sorbent) y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y se agregó cloruro de hidrógeno (2M en éter dietílico, 2 mL, 4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2,5h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó en una columna de gel de sílice eluida con 0-5% NH_3 0,1M en MeOH en DCM

para proporcionar 0,39 g (95% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES+) m/z 411, 413 $[M+1]^+$.

Ejemplo 14i

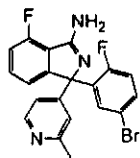
5 1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4-fluoro-1-(pirimidin-5-il)-1*H*-isoindol-3-amina



Se agregó n-butilitio (0,136 mL, 0,34 mmol) lentamente a 5-bromopirimidina (50 mg, 0,31 mmol) en THF (1,0 mL) a -78°C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min. Se agregó gota a gota N-((3-bromo-4-fluorofenil)(2-ciano-3-
10 fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (111 mg, 0,26 mmol) en THF (1,0 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 1 h y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente. La reacción se aplacó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en metanol (2,0 mL) y se agregó ácido clorhídrico (2,0 M en
15 éter dietílico, 0,393 mL, 0,79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante toda la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso (saturado) y acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 10 % (amoníaco 3,5 M en metanol) en
20 diclorometano proporcionó el compuesto del título (59,4 mg, 56% de rendimiento). MS (ES+) m/z 401, 403 $[M+1]^+$.

Ejemplo 15i

1-(5-Bromo-2-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina



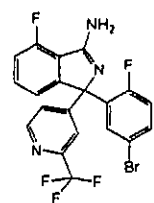
25

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 14i en 15% de rendimiento, comenzando a partir de N-((5-bromo-2-fluorofenil)(2-ciano-3-

fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (100 mg, 0,24 mmol) y 4-bromo-2-metilpiridina (44,5 mg, 0,26 mmol). La purificación se logró mediante HPLC preparativa. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ ppm 8,30 (d, 1 H), 7,51 - 7,62 (m, 3 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,19 (dd, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,91 (dd, 1 H), 6,79 (br. s., 2 H), 2,37 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 414, 416 [M+1]⁺.

Ejemplo 16i

1-(5-Bromo-2-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina

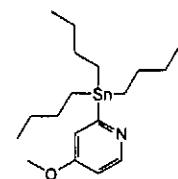


El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 11i en 90% de rendimiento, comenzando a partir de N-((5-bromo-2-fluorofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)propano-2-sulfinamida (0,980 g, 2,38 mmol) y 4-bromo-2-(trifluorometil)piridina (0,646 g, 2,86 mmol). La purificación se logró mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de 100% CH₂Cl₂ a 30% NH₃ 0,1M en MeOH en CH₂Cl₂.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,66 (d, 1 H) 7,66 - 7,50 (m, 5 H) 7,41 - 7,32 (m, 2 H) 7,24 - 7,17 (m, 1 H) 6,93 (br. s., 2 H), MS (ES+) *m/z* 468, 470 [M+1]⁺.

Ejemplo 17i

4-Metoxi-2-(tributilestanil)piridina



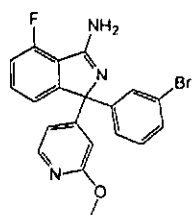
Biological & Pharmaceutical Bulletin (2006), 29(10), 2046-2050

Una solución de 2-bromo-4-metoxipiridina (2,50 g, 13,30 mmol) en THF seco (30,0 mL) se agregó gota a gota a una mezcla de *n*-butillitio (2,5 M en hexano) (5,32 mL, 13,30 mmol) y bromuro de isopropilmagnesio (1 M en THF) (6,65 mL, 6,65 mmol) en THF seco (20,0 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min, se agregó

cloruro de tri-n-butilestaño (3,97 mL, 14,63 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 5 min. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se dividió entre agua/salmuera y diclorometano. La fase orgánica se filtró a través de celite y Na_2SO_4 . El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo que se utilizó como tal en la siguiente etapa. MS (ES+) m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18i

1-(3-Bromofenil)-4-fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina

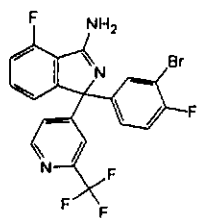


Se agregó gota a gota n-butilitio (1,7 mL, 4,17 mmol) (2,5 M en hexanos) a 1,3-dibromobenceno (0,504 mL, 4,17 mmol) en éter dietílico (25,00 mL) a -78°C bajo argón. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. Se agregó n-butilitio adicional (2,5 M en hexanos) (0,8 mL, 2,00 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 30 min. Se agregó gota a gota N-((2-ciano-3-fluorofenil)(2-metoxipiridin-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,500 g, 4,17 mmol) en éter dietílico (10,00 mL) y se continuó agitando durante 1 h a -78°C . Se agregó ácido clorhídrico (25,04 mL, 12,52 mmol) (0,5 M en metanol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso (sat.) y acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílice utilizando 0% a 5% (amoníaco 3,5 M en metanol) en diclorometano proporcionó el compuesto del título 0,812 g, (47% de rendimiento).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,05 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,53 (td, 1 H), 7,46 (ddd, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 7,23 - 7,32 (m, 3 H), 6,87 (dd, 1 H), 6,71 (br. s., 2 H), 6,61 (d, 1 H), 3,79 (s, 3 H); MS (ES+) m/z 412, 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 19i

1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina

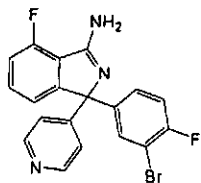


El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 11i en 35% de
rendimiento, comenzando a partir de 4-bromo-2-(trifluorometil)piridina (0,159 g, 0,71
mmol) y N-((3-bromo-4-fluorofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-
sulfonamida (0,300 g, 0,71 mmol);

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,70 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,64
(ddd, 1 H), 7,53 - 7,63 (m, 2 H), 7,27 - 7,42 (m, 3 H), 6,86 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 468,
470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 20i

1-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 11i en 37% de
rendimiento, comenzando a partir de 4-yodopiridina (0,530 g, 2,59 mmol) y N-((3-bromo-
4-fluorofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,00 g, 2,35
mmol).

MS (ES+) m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

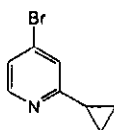
Se agregó gota a gota *n*-butillitio (0,254 mL, 0,63 mmol) a 4-bromo-2-
(difluorometil)piridina (120 mg, 0,58 mmol) en THF anhidro (5,00 mL) a -78°C bajo
atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 25 min. Se agregó gota a gota
N-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (235 mg,
0,58 mmol) en THF anhidro (5,00 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, luego
se agregó metanol (5 mL) y la temperatura se dejó alcanzar temperatura ambiente. La
mezcla de reacción se dividió entre cloruro de amonio acuoso y acetato de etilo. La fase
acuosa se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron

(Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (47,1 mg, 18%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,60 (d, 1 H) 7,67 (d, 1 H) 7,57 (td, 1 H) 7,52 - 7,55 (m, 1 H) 7,45 - 7,50 (m, 2 H) 7,42 - 7,45 (m, 1 H) 7,25 - 7,35 (m, 3 H) 6,92 (t, 1 H)
5 6,77 (br. s., 1 H); MS (ES+) *m/z* 432, 434 [M+H]⁺.

Ejemplo 21i

4-Bromo-2-ciclopropilpiridina

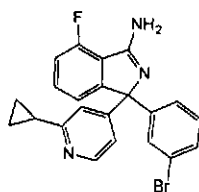


- 10 A una solución de 2,4-dibromopiridina (3,00 g, 12,66 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) bajo una atmósfera de argón se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,435 g, 0,38 mmol). El recipiente de reacción se colocó en un baño de agua (~20°C) y se agregó bromuro de ciclopropilzinc(II), 0,5M en tetrahidrofurano (30,1 mL, 15,05 mmol) durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 80 minutos. Se
15 agregó más bromuro de ciclopropilzinc(II), 0,5M en tetrahidrofurano (7,52 mL, 3,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 40 minutos antes de verterse en NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL) y diluirse con EtOAc (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Los orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Lo bruto se
20 purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar 2,12 g (85%) del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,25 (d, 1 H) 7,33 (d, 1 H) 7,21 (dd, 1 H) 1,93 - 2,06 (m, 1 H) 0,98 - 1,08 (m, 4 H); MS (CI+) *m/z* 198, 200 [M+H]⁺

25 Ejemplo 22i

1-(3-Bromofenil)-1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1H-isoindol-3-amina

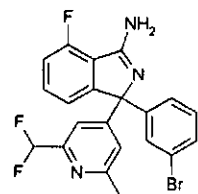


Bajo una atmósfera de argón, se agregó gota a gota terc-butilitio (0,731 mL, 1,24 mmol)

durante 3 minutos a tetrahidrofurano (5 mL) en un matraz enfriado en un baño de nitrógeno líquido-pentano a una temperatura externa entre -105 a -120°C. A la solución se agregó gota a gota durante un período de 6 minutos 4-bromo-2-ciclopropilpiridina (123 mg, 0,62 mmol) disuelto en tetrahidrofurano anhidro (2 mL). La solución se agitó durante 4 minutos antes de agregarse gota a gota *N*-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (253 mg, 0,62 mmol) disuelta en tetrahidrofurano anhidro (2 mL) durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura por debajo de -100°C durante 45 minutos. Se agregó MeOH (5,0 mL) a -100°C y luego se agregó solución de cloruro de hidrógeno - metanol (0,745 mL, 0,93 mmol) a -90°C. La reacción se dejó agitar durante toda la noche (17 h) y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se dividió entre EtOAc (25 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (25 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL). Los orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. Lo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice y proporcionó 100 mg (38%) del compuesto del título. MS (ES+) *m/z* 422, 424 [M+H]⁺

Ejemplo 23i

1-(3-Bromofenil)-1-(2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina



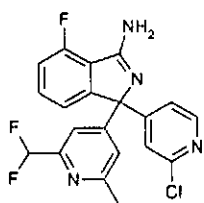
Se agregó *n*-butyllitio (0,359 mL, 0,90 mmol) a 4-bromo-2-(difluorometil)-6-metilpiridina (166 mg, 0,75 mmol) en THF (5 mL) a -78°C bajo nitrógeno atmósfera. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min antes de agregarse (*E*)-*N*-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (335 mg, 0,82 mmol) en THF (2 mL). La reacción se mantuvo a -78°C durante 1 hora y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente. La reacción se aplacó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en metanol (2,0 mL) y luego se agregó ácido clorhídrico (2,0 M en éter dietílico, 0,393 mL, 0,79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante toda la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso

(saturado) y acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 10% (amoníaco 3,5 M en metanol) en diclorometano proporcionó el compuesto del título 40 mg (12%). MS (ES+) m/z 446, 448 $[\text{M}+1]^+$.

5

Ejemplo 24i

1-(2-Cloropiridin-4-il)-1-(2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina

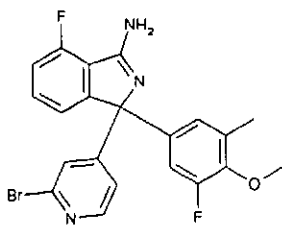


- 10 Se agregó *n*-butilitio (1,174 mL, 2,94 mmol) a 4-bromo-2-(difluorometil)-6-metilpiridina (543 mg, 2,45 mmol) en THF (15 mL) a -78°C bajo nitrógeno atmósfera. La reacción se agitó durante 30 min antes de agregarse (*E*)-*N*-((2-cloropiridin-4-il)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (890 mg, 2,45 mmol) en THF (5 mL). La reacción se mantuvo a -78°C durante 1 hora y luego se dejó alcanzar temperatura
- 15 ambiente. Se agregó MeOH (15mL) y luego ácido clorhídrico en dietiléter (7,34 mL, 7,34 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Se agregó NaHCO_3 (sat) y la mezcla se extrajo con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 0,5 g (51%) del compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional. MS (ES+) m/z 403 $[\text{M}+1]^+$.

20

Ejemplo 25i

1-(2-Bromopiridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-fluoro-4-metoxi-5-metilfenil)-1*H*-isoindol-3-amina

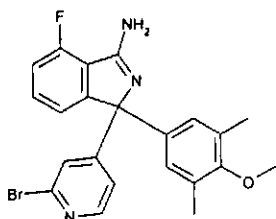


- 25 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 24i comenzando a partir de 5-bromo-1-fluoro-2-metoxi-3-metilbenceno (177 mg, 0,81 mmol) y (*E*)-*N*-((2-

bromopiridin-4-il)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (300 mg, 0,73 mmol) para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (330mg, 99%). MS (ES+) m/z 444, 446 $[M+1]^+$.

5 **Ejemplo 26i**

1-(2-Bromopiridin-4-il)-4-fluoro-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1*H*-isoindol-3-amina



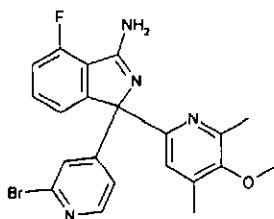
El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 24i comenzando a partir de 5-bromo-2-metoxi-1,3-dimetilbenceno (190 mg, 0,88 mmol) y (*E*)-*N*-((2-

10 bromopiridin-4-il)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (300 mg, 0,73 mmol) para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (400mg, cuant.).

MS (ES+) m/z 440, 442 $[M+1]^+$.

15 **Ejemplo 27i**

1-(2-Bromopiridin-4-il)-4-fluoro-1-(5-metoxi-4,6-dimetilpiridin-2-il)-1*H*-isoindol-3-amina

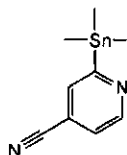


Se agregó *n*-butillitio (0,229 mL, 0,57 mmol) a 6-bromo-3-metoxi-2,4-dimetilpiridina (124
20 mg, 0,57 mmol) en THF (7 mL) a -78°C bajo nitrógeno atmósfera. La reacción se agitó durante 30 min antes de agregarse (*E*)-*N*-((2-bromopiridin-4-il)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (180 mg, 0,44 mmol) en THF (2 mL). La reacción se mantuvo a -78°C durante 1 hora y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se agregó metanol (5mL) y luego ácido clorhídrico en dietiléter (1,323 mL, 1,32
25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó NaHCO₃(sat) y la mezcla se extrajo con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se

secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (200mg, 97%), que se utilizó sin purificación adicional. MS (ES+) m/z 441, 443 $[M+1]^+$.

Ejemplo 28i

5 2-(Trimetilestanil)isonicotinonitrilo

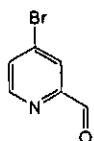


Se disolvió 2-bromo-isonicotinonitrilo (1,00 g, 5,46 mmol) en tolueno (25 mL) y se agregaron 1,1,1,2,2,2-hexametildiestanano (2,266 mL, 10,93 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,316 g, 0,27 mmol) y la reacción se agitó a 80°C
10 durante toda la noche bajo nitrógeno atmósfera. La mezcla se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® dos veces y se concentró. Se agregó tolueno (20 mL) y la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,079 g, 74%), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS (EI+) m/z 268 $[M]^+$.

15

Ejemplo 29i

4-Bromopicolinaldehído

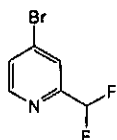


Se agregó óxido de manganeso(IV) (22,19 g, 255,29 mmol) a una solución de (4-bromopiridin-2-il)metanol (4,00 g, 21,27 mmol) en cloroformo (80 mL) y la mezcla de
20 reacción se agitó bajo reflujo durante 45 min. Después de que la mezcla se había enfriado hasta alcanzar temperatura ambiente los sólidos se retiraron mediante filtración a través de una almohadilla de Celite®. El disolvente se retiró al vacío y el residuo (3,96 g, cuant.) se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

25 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,97 (s, 1 H) 8,80 (d, 1 H) 7,98 (d, 1 H) 7,88 (dd, 1 H); MS (APCI+): m/z 186, 188 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30i

4-Bromo-2-(difluorometil)piridina

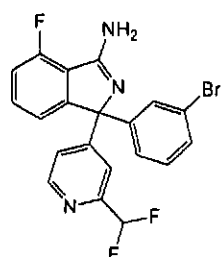


Se agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (4,08 mL, 33,31 mmol) a 4-bromopicolinaldehído (0,267 M en cloroformo) (100 mL, 26,7 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche mientras la temperatura aumentó hasta alcanzar temperatura ambiente. La reacción se aplacó mediante adición de bicarbonato de sodio acuoso (sat.) y se diluyó adicionalmente con diclorometano. Los sólidos se retiraron por filtración a través de una almohadilla de Celite®. La capa orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x3). Las capas orgánicas se agruparon, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en sílice utilizando 0 a 60% éter dietílico en pentano proporcionó el compuesto del título (1,78 g, 32%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,59 (d, 1 H) 7,98 (d, 1 H) 7,90 (dt, 1 H) 6,98 (t, 1 H); MS (APCI+) *m/z* 208, 210 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 31i

1-(3-Bromofenil)-1-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina

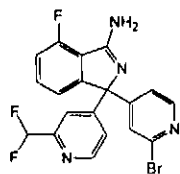


Se agregó gota a gota *n*-butillitio (0,254 mL, 0,63 mmol) a 4-bromo-2-(difluorometil)piridina (120 mg, 0,58 mmol) en THF anhidro (5,00 mL) a -78°C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 25 min. Se agregó gota a gota *N*-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (235 mg, 0,58 mmol) en THF anhidro (5,00 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, luego se agregó metanol (5 mL) y la temperatura se dejó alcanzar temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre cloruro de amonio acuoso y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (47,1 mg, 18%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,60 (d, 1 H) 7,67 (d, 1 H) 7,57 (td, 1 H) 7,52 - 7,55 (m, 1 H) 7,45 - 7,50 (m, 2 H) 7,42 - 7,45 (m, 1 H) 7,25 - 7,35 (m, 3 H) 6,92 (t, 1 H) 6,77 (br. s., 1 H); MS (ES+) *m/z* 432, 434 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 32i**

1-(2-Bromopiridin-4-il)-1-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina

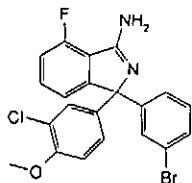


Se agregó *n*-butilitio (2,5 M en hexano) (0,353 mL, 0,88 mmol) a 4-bromo-2-(difluorometil)piridina (183 mg, 0,88 mmol) en THF (7 mL) a -78°C bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 30 min antes de que se agregara *N*-((2-bromopiridin-4-il)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (300 mg, 0,73 mmol) en THF (2 mL). La reacción se mantuvo a -78°C durante 1 hora y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se agregó metanol (5 mL) y luego ácido clorhídrico (1 M en dietiléter) (2,204 mL, 2,20 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso (sat.) y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (64 mg, 20%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,62 (d, 1 H) 8,33 (dd, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 7,61 (td, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,46 - 7,50 (m, 2 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 6,78 - 7,10 (m, 3 H); MS (ES+) *m/z* 433, 435 [M+H]⁺.

Ejemplo 33i

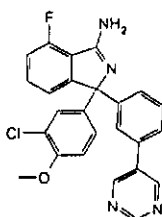
1-(3-Bromofenil)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina



A tetrahidrofurano (20 mL) a -100°C se agregó *terc*-butillitio (1,7M en pentano, 4,30 mL, 7,31 mmol) gota a gota durante 5 min. Se agregó 4-bromo-2-cloro-1-metoxibenceno (0,81 g, 3,66 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (5 mL) durante 10 min. La mezcla se agitó durante 5 min luego se agregó (*E*)-*N*-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,241 g, 3,05 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) durante 10 min. La mezcla de reacción se mantuvo a -100°C durante 20 min y luego lentamente se dejó alcanzar t.a. durante toda la noche. Se agregó solución de cloruro de hidrógeno-metanol (14,63 mL, 18,29 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1h. La mezcla se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice eluida con 0-10% NH₃ 0,1M en MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (570 mg, 42%). MS (ES+) *m/z* 445, 447 [M+1]⁺.

Ejemplo 34i

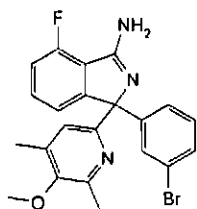
1-(3-Cloro-4-metoxifenil)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina



Se disolvió 1-(3-bromofenil)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina (570 mg, 1,28 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (190 mg, 1,53 mmol), carbonato de cesio (1250 mg, 3,84 mmol) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (104 mg, 0,13 mmol) en DME:EtOH:Agua (6:3:1) (5 mL) y se irradió en un horno microondas durante 20 min a 150°C. Se agregaron EtOAc, agua y salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó, se filtró y luego el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 212 mg (37%) del producto del título. MS (ES+) *m/z* 445 [M+1]⁺.

Ejemplo 35i

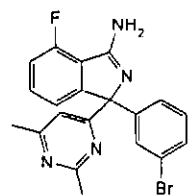
1-(3-Bromofenil)-4-fluoro-1-(5-metoxi-4,6-dimetilpiridin-2-il)-1*H*-isoindol-3-amina



Se agregó gota a gota *tert*-butillitio (1,040 mL, 1,77 mmol) a THF (5 mL) a -100°C bajo una atmósfera de argón. Una solución de 6-bromo-3-metoxi-2,4-dimetilpiridina (191 mg, 0,88 mmol) en THF (3ml) se agregó gota a gota y luego (*E*)-*N*-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (300 mg, 0,74 mmol) en THF (7 ml).
La mezcla de reacción resultante se dejó en el baño de descongelación durante 30 min. Luego el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a t.a. durante 1h. Se agregó solución de cloruro de hidrógeno-metanol (3,54 mL, 4,42 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se
purificó en una columna de gel de sílice eluida con 0-10% NH₃ 0,1 M en MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (272 mg, 84%). MS (ES+) *m/z* 440, 442 [M+1]⁺.

Ejemplo 36i

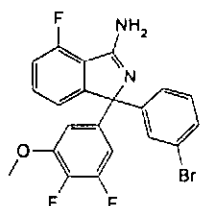
1-(3-Bromofenil)-1-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 35i en 35% de rendimiento, comenzando a partir de 4-bromo-2,6-dimetilpirimidina (507 mg, 2,71 mmol) y *N*-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (850 mg, 2,09 mmol). MS (ES+) *m/z* 411, 413 [M+H]⁺.

Ejemplo 37i

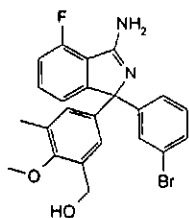
1-(3-Bromofenil)-1-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina



Se agitaron virutas de magnesio (0,692 g, 28,47 mmol) bajo Ar(g) durante 10min y se agregó LiCl 0,5M en THF (28,5 mL, 14,24 mmol) y luego DIBAL-H 1M en THF (0,228 mL, 0,23 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y luego se agregó 5-bromo-1,2-difluoro-3-metoxibenceno (2,54 g, 11,39 mmol) en 5 mL de THF en una porción y se agitó durante 1h. La mezcla se agregó a *N*-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,64 g, 11,39 mmol) en THF (20 mL) y se agitó 1h. Se agregó MeOH (3mL) y la mezcla se trató con HCl en MeOH (22,78 mL, 22,78 mmol) durante 1h. Se agregó NaHCO₃(sat) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 714 mg (14%) del producto del título como un sólido. MS (ES+) *m/z* 447, 449 [M+H]⁺.

Ejemplo 38i

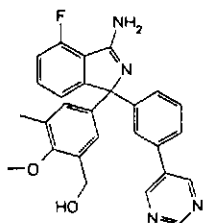
(5-(3-Amino-1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxi-3-metilfenil)metanol



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 35i en 54% de rendimiento, comenzando a partir de (5-bromo-2-metoxi-3-metilbenciloxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (1,44 g, 4,17 mmol) y (*E*)-*N*-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,415 g, 3,47 mmol). MS (ES+) *m/z* 455, 457 [M+H]⁺.

Ejemplo 39i

(5-(3-Amino-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxi-3-metilfenil)metanol



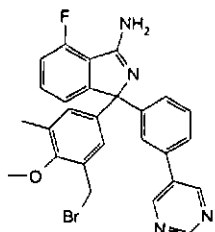
Se disolvió (5-(3-amino-1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxi-3-metilfenil)metanol (338 mg, 0,74 mmol), ácido pirimidina-5-borónico (110 mg, 0,89 mmol), carbonato de cesio (726 mg, 2,23 mmol) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (60,6 mg, 0,07 mmol) en

- 5 DME:EtOH:agua (6:3:1) (5 mL) y se irradió en un horno microondas durante 20 min a 150°C. El disolvente se evaporó al vacío y al residuo se agregó agua, solución de HCl 2 M para alcanzar pH~7 y EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó y se filtró. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 250 mg (74%) del compuesto del título.

- 10 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 8,99 (s, 2 H) 7,57 - 7,72 (m, 3 H) 7,47 - 7,57 (m, 1 H) 7,45 (d, 2 H) 7,15 - 7,29 (m, 2 H) 7,02 (d, 1 H) 6,47 (br. s., 2 H) 4,85 - 5,11 (m, 1 H) 4,45 (br. s., 2 H) 3,61 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 455 (M+H)⁺

Ejemplo 40i

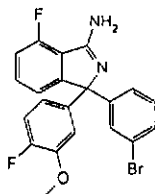
- 15 **1-(3-(Bromometil)-4-metoxi-5-metilfenil)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina**



- A (5-(3-amino-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxi-3-metilfenil)metanol (250 mg, 0,55 mmol) en DCM (5 mL) se agregó HBr (33% en ácido acético) (5 mL, 92,08 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Se agregó
- 20 Na₂CO₃ acuoso a la mezcla para alcanzar pH ~9. La capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 185 mg (65%) del compuesto del título. MS (ES+) *m/z* 517, 519 [M+H]⁺.

Ejemplo 41i

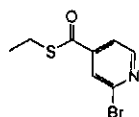
- 25 **1-(3-Bromofenil)-4-fluoro-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1*H*-isoindol-3-amina**



Se agregó gota a gota *tert*-butillitio (3,68 mL, 5,89 mmol) a THF (10 mL) a -100°C bajo una atmósfera de argón. Una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno (0,604 g, 2,95 mmol) en THF (5 ml) se agregó gota a gota y luego (*E*)-*N*-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 g, 2,46 mmol) en THF (5 ml). La
5 mezcla de reacción resultante se dejó en el baño de enfriamiento que se descongelaba durante 30 min. Luego el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a t.a. durante 1h. Se agregó solución de cloruro de hidrógeno-metanol (11,78 mL, 14,73 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1h. La mezcla se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-10% NH₃ 0,1 M en MeOH en DCM para
10 proporcionar 0,98 g (93%) del compuesto del título. MS (ES+) *m/z* 429, 431 (M+H)⁺

Ejemplo 42i

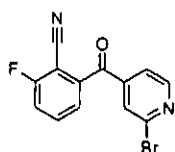
S-Etil 2-bromopiridina-4-carbotioato



15 Se agregó trietilamina (3,0 g, 29,7 mmol) a una suspensión de ácido 2-bromo-isonicotínico (5,0 g, 24,8 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agregó gota a gota cloroformiato de isobutilo (3,6 g, 26,0 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se agregó gota a gota etanotiol (1,6 g, 25,99 mmol) y luego se
20 continuó agitando durante 2 h adicionales a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna utilizando 15% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 80%).
25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,53 (d, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,70 (dd, 1 H) 3,12 (q, 2 H) 1,37 (t, 3 H); MS (ES+) *m/z*: 246, 248 [M+1]⁺

Ejemplo 43i

2-(2-Bromopiridina-4-carbonil)-6-fluorobenzonitrilo

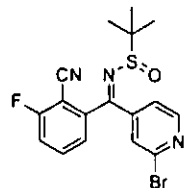


A una solución desgasificada de S-etil 2-bromopiridina-4-carbotioato (5,0 g, 20,3 mmol) en anhidro tolueno (50 mL), se agregó Pd(OAc)₂ (0,82 g, 3,66 mmol) y luego gota a gota yoduro de 2-ciano-3-fluorofenilzinc (0,5M en THF, 36,6 mL, 18,3 mmol). La mezcla de
5 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas con burbujeo constante de nitrógeno. Se agregaron agua (50 mL) y NH₄Cl acuoso saturado (100 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en
10 columna utilizando un gradiente de 25% a 100% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3,4 g del compuesto del título (1,5 g, 27%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,63 (d, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 2 H) 7,50 - 7,61 (m, 2 H) 7,46 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z*: 305, 307 [M+1]⁺

15 Ejemplo 44i

***N*-(2-bromopiridin-4-il)-(2-ciano-3-fluorofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida**



Una solución de 2-(2-bromopiridina-4-carbonil)-6-fluorobenzonitrilo (3,0 g, 9,8 mmol) en
20 THF seco (60 mL) se agregó a una solución de etóxido de titanio (IV) (8,0 mL, 38,6 mmol) en THF seco (20 mL) a temperatura ambiente. Luego se agregó 2-metil-2-propanosulfinamida (1,8 g, 14,7 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 40 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agregó metanol (10 mL) y luego solución de bicarbonato de
25 sodio saturado (10 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró a través de una almohadilla de sulfato de sodio y los sólidos se lavaron abundantemente con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el

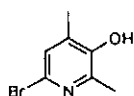
residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (20-50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,7 g, 67,5%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,49 (d, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,36 (t, 2 H) 7,19 (d, 1 H) 1,40 (s, 9 H); MS (ES+) m/z : 408, 410 $[\text{M}+1]^+$

5

Ejemplo 45i

6-Bromo-2,4-dimetil-3-hidroxipiridina



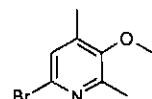
Una solución de bromo (4,2 mL, 81,2 mmol) en anhidro piridina (80 mL) se agregó gota a
10 gota a una solución de 2,4-dimetil-3-hidroxipiridina (10,0 g, 81,2 mmol) en piridina
anhidra (160 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró
bajo presión reducida y luego se secó adicionalmente al vacío. El residuo se recogió en
agua (100 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 hora a temperatura ambiente. El
sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó con aire

15 durante toda la noche para proporcionar 8,7 g (53%) del compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,10 (s, 1 H), 4,73 (br, s, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H)

Ejemplo 46i

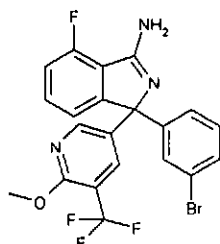
20 6-Bromo-3-metoxi-2,4-dimetil-piridina



Una mezcla de 6-bromo-2,4-dimetil-3-hidroxipiridina (8,7 g, 43,1 mmol), yodometano (4,0
mL, 64,6 mmol) y carbonato de potasio (11,9 g, 86,1 mmol) en acetona (250 mL) se
calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió
25 hasta alcanzar temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite[®]. El
filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía
instantánea en columna utilizando 20% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 7,9
g (85%) del compuesto del título.

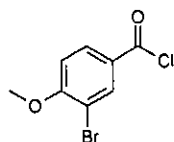
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,14 (s, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H)

30 MS (ES+) m/z : 216, 218 $[\text{M}+1]^+$

Ejemplo 47i**1-(3-Bromofenil)-4-fluoro-1-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-isoindol-3-amina**

- 5 El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 14i en 71% de rendimiento, comenzando a partir de *N*-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (815 mg, 2 mmol) y 5-yodo-2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (606 mg, 2 mmol).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,37 (d, 1 H) 7,87 (d, 1 H) 7,72 - 7,77 (m, 1 H)
10 7,54 - 7,59 (m, 1 H) 7,44 - 7,49 (m, 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 2 H) 6,75 (br. s., 2 H) 3,95 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 480, 482 [M+1]⁺.

Ejemplo 48i**Cloruro de 3-bromo-4-metoxibenzoilo**

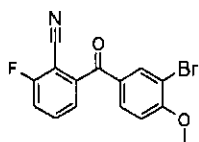
15

Ver también: Liebigs Annalen der Chemie, 1989, (9), 863-81.

- A una solución de ácido 3-bromo-4-metoxibenzoico (5,0 g, 21,64 mmol) en DCM (52 mL) se agregó cloruro de oxalilo (2,27 mL, 26 mmol) a temperatura ambiente y luego DMF (una gota). La mezcla de reacción se agitó durante 3h y la mezcla de reacción se concentró
20 bajo presión reducida. Se agregó tolueno (50 mL) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Este procedimiento se repitió dos veces. El producto (5,4 g, cuant.) se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 49i

- 25 **2-(3-Bromo-4-metoxibenzoil)-6-fluorobenzonitrilo**

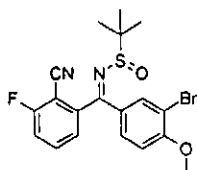


A una solución de cianuro de cobre(I) (1,746g, 19,50mmol) y bromuro de litio (0,98 mL, 39 mmol) en THF anhidro (40 mL), se agregó yoduro de (2-ciano-3-fluorofenil)zinc(II) (0,5M en THF, 39mL, 19,50 mmol) a -78°C y luego cloruro de 3-bromo-4-metoxibenzoilo (5,35 g, 21,45 mmol) en THF (40 mL). La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado (40 mL) y la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30ml) y se extrajo con DCM (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases (Sorbent) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (0-60 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 54 %).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,02 (d, 1 H) 7,89 - 7,96 (m, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 2 H) 7,60 (d, 1 H) 7,30 (d, 1 H) 3,99 (s, 3 H).

15 Ejemplo 50i

***N*}-[(2-Bromopiridin-4-il)-(2-ciano-3-fluorofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida**

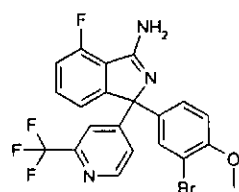


Una solución de 2-(3-bromo-4-metoxibenzoil)-6-fluorobenzonitrilo (3,50 g, 10,47 mmol) en THF seco (55 mL) se agregó a etóxido de titanio(IV) (5,3 mL, 25,4 mmol) a temperatura ambiente. Se agregó 2-metil-2-propanosulfinamida (1,65 g, 13,6 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 64 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agregó DCM (50 mL) y luego solución de bicarbonato de sodio saturado (5 mL). Se agregó polvo de sílice y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (0-60 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, 67,6 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,88 (br. s, 1H) 7,82 (d, 1 H) 7,67 (t, 1 H) 7,46 (br. s., 2 H) 7,21 (d, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 1,25 (d, 9 H).

Ejemplo 51i

5 1-(3-Bromo-4-metoxifenil)-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina



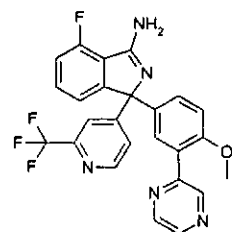
Una solución de 4-bromo-2-trifluorometilpiridina (1,76 g, 7,80 mmol) en THF (2 mL) se agregó gota a gota a -100°C a *t*-butilitio (9,17 mL, 15,59 mmol) en THF (15 mL) y luego
10 (*E*)-*N*-((3-bromo-4-metoxifenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (3,1 g, 7,09 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se dejó en un baño de enfriamiento que se descongelaba durante 1 hora y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. Se agregó ácido clorhídrico en metanol (1,25 M, 28,4 mL, 35,4 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Se agregó polvo de sílice y la
15 mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (0-10 % NH₃ 0,1M en metanol en DCM) para proporcionar el compuesto del título (3,04 g, 89%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,79 (br. s., 1 H) 7,72 - 7,91 (m, 3 H) 7,67 (br. s., 1 H) 7,53 (br. s., 1 H) 7,45 (d, 1 H) 7,23 (dd, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H)

20

Ejemplo 52i

4-Fluoro-1-(4-metoxi-3-(pirazin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina



25 Se calentaron 1-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina (1,5 g, 3,12 mmol), 2-tributilestanilpirazina (1,268 g, 3,44 mmol),

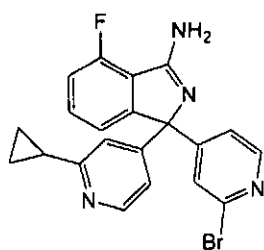
101

tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,361 g, 0,31 mmol) y DMF (10 mL) en un horno microondas durante 20 min a 150°C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (40ml) y se agregó polvo de sílice y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (0-10% NH₃ 0,1M en Metanol en DCM) para proporcionar el compuesto del título (0,82 g, 54,8%).

¹H NMR (600 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,12 (d, 1 H) 8,67 (d, 1 H) 8,59 - 8,62 (m, 1 H) 8,46 (d, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 7,67 (d, 1 H) 7,57 (td, 1 H) 7,51 - 7,54 (m, 1 H) 7,42 (d, 1 H) 7,37 (dd, 1 H) 7,19 (t, 1 H) 7,02 (d, 1 H) 3,91 (s, 3 H)
MS (ES+) *m/z* 480 [M+1]⁺.

Ejemplo 53i

1-(2-Bromopiridin-4-il)-1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina



15

Bajo una atmósfera de argón, se agregó gota a gota *tert*-butillitio (1,7 M en pentano) (0,576 mL, 0,98 mmol) a tetrahidrofurano anhidro (4,00 mL) a -100°C. Se agregó gota a gota 4-bromo-2-ciclopropilpiridina (0,097 g, 0,49 mmol) en THF anhidro (2,00 mL) a la mezcla. La solución se agitó durante 2 minutos antes de agregar gota a gota una solución de *N*-((2-bromopiridin-4-il)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,200 g, 0,49 mmol) en THF anhidro (2,00 mL). La reacción se agitó a -100°C durante 20 minutos, luego la temperatura aumentó hasta alcanzar -78°C durante un período de 10 minutos. La reacción se agitó a -78°C durante otros 60 minutos. Se agregó gota a gota MeOH (2,0 mL) a -78°C y luego cloruro de hidrógeno (1,25 M en metanol) (1,176 mL, 1,47 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Los disolventes se evaporaron y el residuo se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2), los orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. La

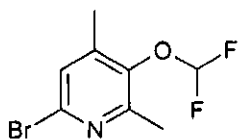
25

purificación mediante cromatografía en sílice utilizando 0 a 5% (amoníaco 3,5 M en metanol) en diclorometano proporcionó el compuesto del título (0,094 g, 45%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 (dd, 2 H) 7,72 (d, 1 H) 7,58 (td, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 7,37 (dd, 1 H) 7,32 (dd, 1 H) 7,18 - 7,22 (m, 1 H) 7,00 (dd, 1 H) 6,80 (br. s., 2 H) 1,99 - 2,07 (m, 1 H) 0,81 - 0,95 (m, 4 H); MS (ES+) *m/z* 423, 425 [M+1]⁺.

Ejemplo 54i

6-Bromo-3-difluorometoxi-2,4-dimetil-piridina



10

A un matraz de fondo redondo de tres cuellos (500 mL) equipado con un condensador de hielo seco (-78°C, acetona/hielo seco) se cargó con una solución de 6-bromo-2,4-dimetil-3-hidroxipiridina (7,2 g, 35,6 mmol) en *i*-propanol (100 mL) y se agregó solución de hidróxido de sodio acuoso (20%, 100 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40°C durante 5 horas mientras el clorodifluorometano se burbujeaba continuamente en la solución a una tasa moderada. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se extrajo con Et₂O (3 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación de la mezcla bruta mediante cromatografía instantánea en columna utilizando 5% de acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título (5,4 g, 60%).

15

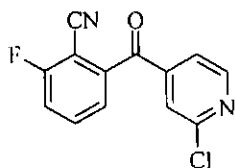
20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,23 (s, 1 H) 6,40 (t, 1 H) 2,51 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -79,97.

25

Ejemplo 55i

2-(2-Cloro-piridina-4-carbonil)-6-fluoro-benzonitrilo

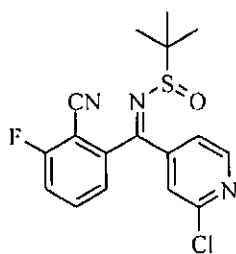


A una solución de yoduro de 2-ciano-3-fluorofenilzinc (0,5 M, 31 mL, 15,5 mmol) en THF se agregó cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo (3 g, 17,05 mmol), y luego $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,33 g, 0,465 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se diluyó con acetato de etilo (80 mL) y H_2O (40 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con H_2O (3 x 30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna utilizando un gradiente de 20 - 50% de EtOAc en hexano para proporcionar del compuesto del título (3,6 g, 88%).
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,65 (d, 1 H) 7,77 (td, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,51 - 7,56 (m, 2 H) 7,46 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 261 $[\text{M}+1]^+$

10

Ejemplo 56i

N-[(2-Cloropiridin-4-il)(2-ciano-3-fluorofenil)metilidenol]-2-metilpropano-2-sulfinaamida



15

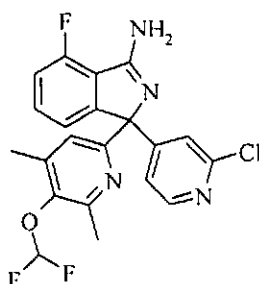
Se agregó $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (15 mL) a una solución de 2-(2-cloro-piridina-4-carbonil)-6-fluorobenzonitrilo (3,6 g, 13,81 mmol) y amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (2,5 g, 20,72 mmol) en THF seco (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó hasta alcanzar reflujo durante 40 horas y luego se trató con CH_3OH (50 mL) y solución de bicarbonato de sodio saturado (10 mL). La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite[®] y los sólidos se lavaron con THF (50 mL) y CH_3OH (20 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna utilizando un gradiente de 25 - 50% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título (2,4 g, 48%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,51 (d, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,35 (d, 2 H) 7,20 (d, 1 H) 1,40 (s, 9 H); MS (ES+) m/z 364 $[\text{M}+1]^+$.

25

Ejemplo 57i

3-(2-Cloro-piridin-4-il)-3-(5-difluorometoxi-4,6-dimetil-piridin-2-il)-7-fluoro-3H-isoindol-1-ilamina

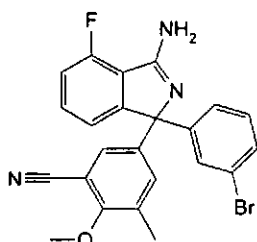


Se agregó gota a gota *n*-butillitio (2,5 M en hexano, 0,144 mL, 0,36 mmol) a una solución
5 de 6-bromo-3-difluorometoxi-2,4-dimetil-piridina (0,29 g, 1,15 mmol) en THF seco (1
mL) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se agregó gota a gota una
solución de *N*-[(2-cloro-4-piridil)-(2-ciano-3-fluoro-fenil)metileno]-2-metil-propano-2-
sulfínamida (0,28 g, 0,77 mmol) en THF seco (1 mL) a -78°C . Luego se continuó agitando
durante 1 hora, se agregó gota a gota una solución de HCl en CH_3OH (1,25M, 1,1 mL) a
10 78°C y la mezcla se dejó entibiar lentamente hasta alcanzar temperatura ambiente y se
agitó durante toda la noche. Se agregaron diclorometano (20 mL) y solución de
bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó
con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo
se purificó mediante cromatografía instantánea en columna utilizando 5% de CH_3OH en
15 DCM para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 36%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,15 (d, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,79 (d, 1 H) 7,35 - 7,42 (m,
1 H) 7,26 (d, 1 H) 7,17 - 7,22 (m, 1 H) 6,97 - 7,07 (m, 1 H) 6,28 (s, 1 H) 2,81 (s, 3 H) 2,43
(s, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ ppm -79,62, -123,41; MS (ES+) m/z 433 $[\text{M}+1]^+$.

20 **Ejemplo 58i**

5-(3-Amino-1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1H-isoindol-1-il)-2-metoxi-3-metilbenzonitrilo

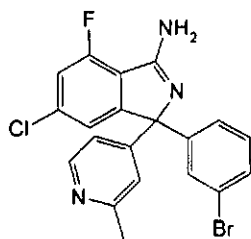


Se agitaron virutas de magnesio (37,3 mg, 1,53 mmol) bajo Ar(g) durante 10min y se agregó LiCl 0,5M en THF (1,841 mL, 0,92 mmol) y luego DIBAL-H 1M en THF (6,14 μ L, 6,14 μ mol). La mezcla se agitó durante 5 min y se agregó en una porción 5-bromo-2-metoxi-3-metilbenzonitrilo (194 mg, 0,86 mmol) en THF (1 mL) y se continuó agitando durante 2h. La solución se transfirió mediante una cánula a *N*-((3-bromofenil)(2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (250 mg, 0,61 mmol) en THF (3 mL) a TA y se agitó durante toda la noche. Se agregó MeOH (4 mL) y la mezcla se trató con HCl en MeOH (1,473 mL, 1,84 mmol) durante toda la noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 2,5% (amoníaco 3,5 M en metanol) en diclorometano proporcionó 0,088 g (32% de rendimiento) del compuesto del título.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,70 (d, 1 H) 7,50 - 7,57 (m, 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 3 H) 7,24 - 7,31 (m, 3 H) 6,64 (br. s., 2 H) 3,87 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H); MS (ES+) m/z 450, 452 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 59i

1-(3-Bromofenil)-6-cloro-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina



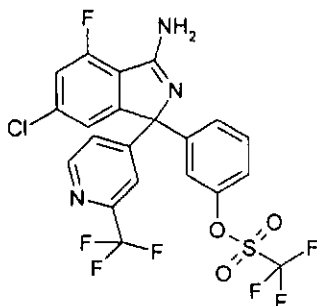
20

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 11i en 83% de rendimiento, comenzando a partir de *N*-((3-bromofenil)(5-cloro-2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2 g, 4,53 mmol) y 4-bromo-2-metilpiridina (0,935 g, 5,43 mmol)

25 MS (ES+) m/z 432, 434 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 60i

3-(3-Amino-6-cloro-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-1-il)fenilo trifluorometanosulfonato



Se agregaron 3-(3-amino-6-cloro-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-1-il)fenol (200 mg, 0,47 mmol), *N*-fenilbis(trifluorometanosulfonimide) (186 mg, 0,52

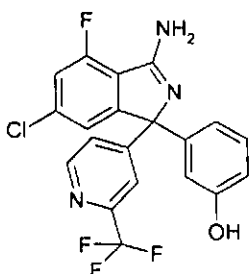
5 mmol), carbonato de potasio (197 mg, 1,42 mmol) y THF (3 mL) en un vial y se calentaron en un reactor de microondas a 120°C durante 10 min. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó en una columna de gel de sílice eluida con 0 - 5% NH₃ 0,1 M en MeOH en DCM para proporcionar 75 mg (29%) del compuesto del título.

MS (ES+) *m/z* 554, 556 [M+1]⁺.

10

Ejemplo 61i

3-(3-Amino-6-cloro-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-1-il)fenol



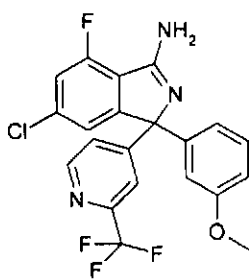
15 Se agregó tribromuro de boro (0,472 mL, 4,99 mmol) a una solución de 6-cloro-4-fluoro-1-(3-metoxifenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina (870 mg, 2,00 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C bajo una atmósfera de argón. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla resultante se agitó a TA durante 45 min. La mezcla se enfrió hasta alcanzar 0°C y a continuación se agregó hielo. El pH se ajustó hasta alcanzar ~8 con NaOH

20 4 M ac. El DCM se retiró al vacío y el residuo resultante se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y purificaron mediante una columna de gel de sílice eluida con 0-10% NH₃ 0,1M en MeOH en DCM para proporcionar 200 mg (24%) del compuesto del título.

MS (ES+) m/z 422, 424 $[M+1]^+$.

Ejemplo 62i

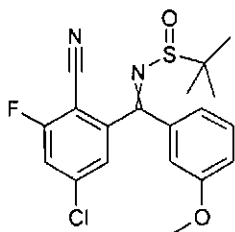
6-Cloro-4-fluoro-1-(3-metoxifenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina



Se agregó gota a gota *tert*-butillitio (1,7 M en pentano, 6,59 mL, 11,20 mmol) a THF (10 mL) a -100°C bajo una atmósfera de argón. Una solución de 4-bromo-2-trifluorometilpiridina (1,266 g, 5,60 mmol) en THF (1 mL) se agregó gota a gota y luego *N*-((5-cloro-2-ciano-3-fluorofenil)(3-metoxifenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2 g, 5,09 mmol) en THF (6 mL). La mezcla de reacción resultante se dejó en el baño de enfriamiento que se descongelaba durante 30 min. Luego el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. Se agregó solución de cloruro de hidrógeno en metanol (20,36 mL, 25,45 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1h. La mezcla se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice eluida con 0 - 10% NH_3 0,1M en MeOH en DCM para proporcionar 870 mg (39%) del compuesto del título. MS (ES+) m/z 436, 438 $[M+1]^+$.

Ejemplo 63i

N-((5-Cloro-2-ciano-3-fluorofenil)(3-metoxifenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

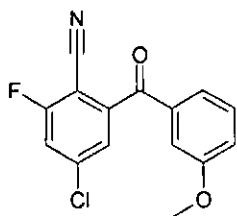


Se disolvió 4-cloro-2-fluoro-6-(3-metoxibenzoil)benzonitrilo (2,56 g, 8,84 mmol), 2-metil-2-propanosulfonamida (1,392 g, 11,49 mmol) y etóxido de titanio(IV) (4,62 mL, 22,09 mmol) en THF (30 mL) y se agitó a 75°C durante el fin de semana. Cuando se enfrió hasta alcanzar TA, la mezcla se diluyó con DCM (25 mL). Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (3 mL) y luego sílice y la mezcla se concentró bajo presión reducida hasta que se obtuvo un polvo de consistencia fluida. La purificación mediante una columna de gel de sílice (0 - 40% de EtOAc en heptano como eluyente) proporcionó 2,04 g (59% de rendimiento) del compuesto del título.

MS (ES+) *m/z* 393, 395 [M+1]⁺.

Ejemplo 64i

4-Cloro-2-fluoro-6-(3-metoxibenzoil)benzonitrilo

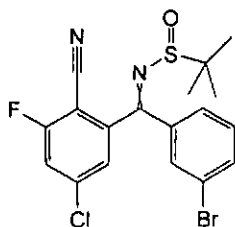


Se disolvió 2-bromo-4-cloro-6-fluorobenzonitrilo (6,95 g, 29,64 mmol) en THF (15 mL) y se agregó a un frasco de zinc Rieke® en THF (50 mg/mL, 50,0 mL, 38,24 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a TA durante 6 h y luego se almacenó en un refrigerador durante 60 h permitiendo que se asentara el exceso de zinc. La solución se retiró por decantación cuidadosamente y se enfrió hasta alcanzar -78°C bajo una atmósfera de argón. Una solución de bromuro de litio (5,15 g, 59,28 mmol) y cianuro de cobre(I) (2,65 g, 29,64 mmol) en THF (30 mL) se agregó y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta alcanzar -78°C y luego se agregó gota a gota cloruro de 3-metoxibenzoilo (4,17 mL, 29,64 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1,5 h. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (12 mL) a la mezcla, el THF se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua (50 mL) y DCM (50 mL). La mezcla se vertió en un separador de fases, la fase orgánica se recogió, se concentró y purificó mediante una columna de gel de sílice (0-30% de EtOAc en heptano) para proporcionar 4,7 g (55%) del compuesto del título.

MS (CI) *m/z* 290, 292 [M+1]⁺.

Ejemplo 65i

***N*-((3-Bromofenil)(5-cloro-2-ciano-3-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida**

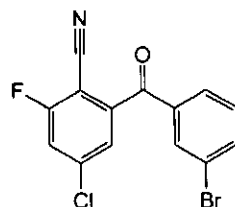


El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 63i en 55% de rendimiento, comenzando a partir de 2-(3-bromobenzoyl)-4-cloro-6-fluorobenzonitrilo (5 g, 14,77 mmol).

MS (ES+) m/z 443, 445 $[M+1]^+$.

Ejemplo 66i

2-(3-Bromobenzoyl)-4-cloro-6-fluorobenzonitrilo

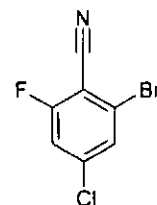


El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 64i en 55% de rendimiento, comenzando a partir de 2-bromo-4-cloro-6-fluorobenzonitrilo (6,35 g, 27,08 mmol) y cloruro de 3-bromobenzoylo (3,58 mL, 27,08 mmol).

MS (CI) m/z 337, 339 $[M+1]^+$.

Ejemplo 67i

2-Bromo-4-cloro-6-fluorobenzonitrilo

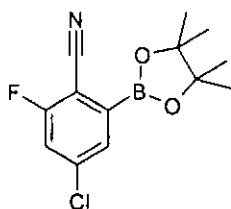


Se disolvió 4-cloro-2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (14 g, 49,73 mmol) en MeOH (75 mL). Se agregó una solución de bromuro de cobre(II) (33,3 g, 149,19 mmol) en agua (75 mL) y la mezcla resultante se calentó hasta alcanzar reflujo durante toda la noche. Cuando se enfrió hasta alcanzar TA, la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 100mL). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 mL), salmuera (75 mL), se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y purificaron mediante una columna de gel de sílice eluida con 0 - 30% de DCM en heptano para proporcionar 6,35 g (55%) del compuesto del título.

MS (CI) *m/z* 234, 236 [M+1]⁺.

Ejemplo 68i

4-Cloro-2-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

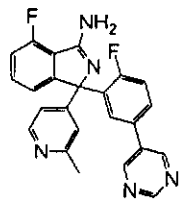


Se disolvió 4-cloro-2-fluorobenzonitrilo (10 g, 64,29 mmol), pinacolborano (18,66 mL, 128,57 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (0,414 g, 1,54 mmol) y di-μ-metoxobis(1,5-ciclooctadiene)diiridio(I) (0,511 g, 0,77 mmol) en THF (125 mL) bajo una atmósfera de argón y se agitó a 50°C durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo resultante se pasó a través de un tapón de sílice eluido con 15% de MeCN en DCM para proporcionar 14 g (77%) del compuesto del título.

MS (CI) *m/z* 282, 284 [M+1]⁺.

Ejemplo 1

4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina



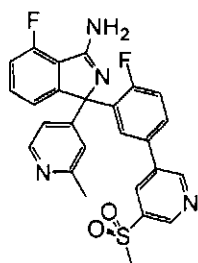
Se agregaron 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-

amina (80 mg, 0,19 mmol), ácido 5-pirimidinilborónico (31,1 mg, 0,25 mmol), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (15,77 mg, 0,02 mmol), carbonato de potasio (2,5 M, ac, 0,290 mL, 0,58 mmol) y DMF (2 mL) a un vial y se calentaron en un reactor de microondas a 150°C durante 15 min. Se agregó salmuera y la mezcla del producto se extrajo EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 34,0 mg (43% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ ppm 9,17 (s, 1 H), 8,99 (s, 2 H), 8,31 (d, 1 H), 7,77 - 7,83 (m, 1 H), 7,52 - 7,66 (m, 3 H), 7,27 - 7,40 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 6,74 (br. s., 2 H), 2,38 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 414 [M+1]⁺

Ejemplo 2

4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 32% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (80 mg, 0,19 mmol) y ácido 5-(metilsulfonil)piridin-3-ilborónico (50,5 mg, 0,25 mmol).

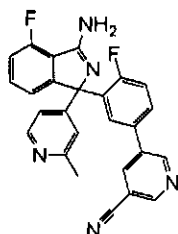
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) δ ppm 9,07 (d, 1 H), 9,04 (d, 1 H), 8,39 (t, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 7,56 (m, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,98 (dd, 1 H), 6,76 (br. s., 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 491 (M+1).

El compuesto exhibe una CI₅₀ de 27000nM en el ensayo FRET.

Ejemplo 3

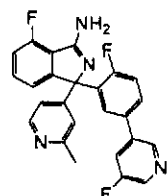
5-(3-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)-4-

A12

fluorofenil)nicotinonitrilo

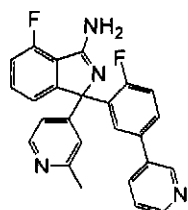
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 38% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (80 mg, 0,19 mmol) y ácido 5-cianopiridin-3-ilborónico (37,1 mg, 0,25 mmol).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9,01 (dd, 2 H), 8,53 (t, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 2 H), 7,56 (m, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 6,98 (dd, 1 H), 6,74 (br. s., 2 H), 2,38 (s, 3 H); MS (ES+) m/z 438 (M+1)

Ejemplo 4**4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 41% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (80 mg, 0,19 mmol) y ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico (35,4 mg, 0,25 mmol).

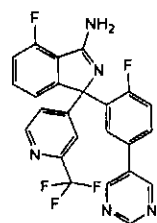
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 8,62 (t, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,53 - 7,61 (m, 2 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 6,74 (br. s., 2 H), 2,38 (s, 3 H); MS (ES) m/z 431 (M+1)

Ejemplo 5**4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(piridin-3-il)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 37% de

rendimiento, comenzando a partir de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (80 mg, 0,19 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (30,9 mg, 0,25 mmol).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 8,73 (d, 1 H), 8,55 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,91 (dt, 1 H), 7,69 - 7,74 (m, 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,52 - 7,59 (m, 2 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 6,74 (br. s., 2 H), 2,38 (s, 3 H); MS (ES+) m/z 413 (M+1).

Ejemplo 6**4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 58% de

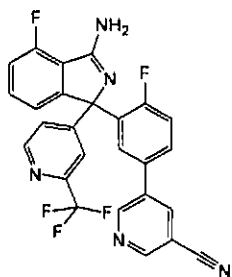
rendimiento, comenzando a partir de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (59,0 mg, 0,13 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (17,17 mg, 0,14 mmol).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,16 (s, 1 H) 8,99 (s, 2 H) 8,67 (d, 1 H) 7,87 - 7,78 (m, 1 H) 7,70 (d, 1 H) 7,67 - 7,63 (m, 1 H) 7,63 - 7,53 (m, 3 H) 7,42 - 7,29 (m, 2 H) 6,89 (br. s., 2 H), MS (ES+) m/z 469 [M+1] $^+$.

Ejemplo 7

114

5-(3-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)-4-fluorofenil)nicotinonitrilo



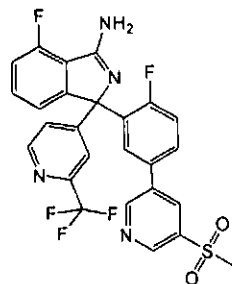
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 65% de

rendimiento, comenzando a partir de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (60,0 mg, 0,13 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinonitrilo (32,4 mg, 0,14 mmol).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,03 (d, 1 H) 9,00 (d, 1 H) 8,67 (d, 1 H) 8,53 (t, 1 H) 7,86 - 7,78 (m, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 7,66 - 7,55 (m, 4 H) 7,43 - 7,28 (m, 2 H) 6,89 (br. s., 2 H), MS (ES⁺) m/z 492 [M+H]⁺

Ejemplo 8

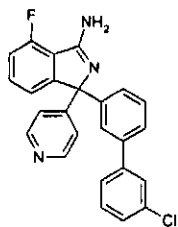
4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina



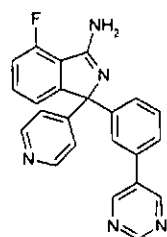
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 58% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (64,8 mg, 0,14 mmol) y ácido 5-(metilsulfonil)piridin-3-ilborónico (30,6 mg, 0,15 mmol).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,07 (d, 1 H) 9,03 (d, 1 H) 8,68 (d, 1 H) 8,40 (t, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 7,53 - 7,67 (m, 4 H) 7,40 (dd, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 1 H) 6,91 (br. s., 2 H) 3,36 (s, 3 H), MS (ES⁺) m/z 545 [M+1]⁺

Ejemplo 9

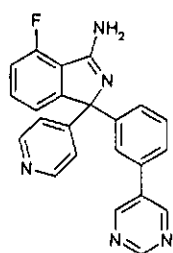
1-(3'-Clorobifenil-3-il)-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 38% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (80 mg, 0,21 mmol) y ácido 3-clorofenilborónico (39,3 mg, 0,25 mmol).
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,46 (d, *J* = 6,15 Hz, 2 H) 7,71 (d, *J* = 7,57 Hz, 1 H) 7,51 - 7,63 (m, 4 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,38 - 7,45 (m, 2 H) 7,32 - 7,38 (m, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 3 H) 6,69 (br. s., 2 H); MS (ES+) *m/z* 414 [M+1]⁺.

Ejemplo 10**4-Fluoro-1-(piridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 47% de rendimiento, comenzando a partir de 4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina y ácido 5-pirimidinilborónico (0,034 g, 0,28 mmol).
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,50 - 8,42 (m, 2 H) 7,80 - 7,74 (m, 1 H) 7,70 - 7,65 (m, 1 H) 7,65 - 7,63 (m, 1 H) 7,58 - 7,51 (m, 1 H) 7,50 - 7,44 (m, 2 H) 7,32 - 7,26 (m, 3 H) 6,66 (br. s., 2 H), MS (ES+) 382 [M+1]⁺.

Ejemplo 11**(*R*) y (*S*) 4-Fluoro-1-(piridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina**



La separación cromatográfica de los enantiómeros de 4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina (1 g, 2,62 mmol) se disolvió en metanol (30 mL) y la
5 solución resultante se inyectó (30 inyecciones ordenadas) en una columna Chiralcel OD (20 x 250 mm), utilizando metanol/CO₂ (30:70) como eluyente a una tasa de flujo de 50 mL/min. La detección se monitoreó a 220 nm y los dos isómeros se recogieron y concentraron al vacío. Se recogió el Isómero 1, 414 mg con configuración absoluta desconocida:

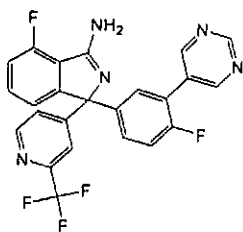
10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 9,18 (s, 1 H) 9,02 (s, 2 H) 8,50 - 8,42 (m, 2 H) 7,81 - 7,74 (m, 1 H) 7,71 - 7,66 (m, 1 H) 7,66 - 7,63 (m, 1 H) 7,58 - 7,51 (m, 1 H) 7,51 - 7,44 (m, 2 H) 7,33 - 7,24 (m, 3 H) 6,69 (br. s., 2 H), MS (ES+) 382 [M+H]⁺.

Se recogió el Isómero 2, 422 mg con configuración absoluta desconocida:

15 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 9,18 (s, 1 H) 9,02 (s, 2 H) 8,52 - 8,42 (m, 2 H) 7,81 - 7,75 (m, 1 H) 7,71 - 7,66 (m, 1 H) 7,66 - 7,62 (m, 1 H) 7,58 - 7,51 (m, 1 H) 7,51 - 7,44 (m, 2 H) 7,33 - 7,24 (m, 3 H) 6,69 (br. s., 2 H), MS (ES+) 382 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

20 **4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina**



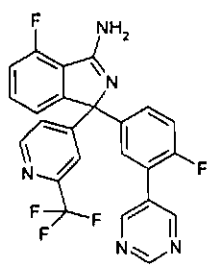
Se calentó 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (0,30 g, 0,64 mmol) y ácido 5-pirimidinilborónico (0,104 g, 0,84 mmol)
25 en DMF (5,00 mL) hasta alcanzar 90°C bajo atmósfera de argón. Se agregaron aducto de

diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,039 g, 0,05 mmol) y carbonato de potasio acuoso (2,00 M) (0,961 mL, 1,92 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y luego se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,158 g, 51% de rendimiento).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,21 (s, 1 H) 8,95 (d, *J* = 1,10 Hz, 2 H) 8,70 (d, *J* = 5,20 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J* = 7,57 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,68 (dd, *J* = 5,20, 1,26 Hz, 1 H) 7,55 - 7,63 (m, 2 H) 7,51 (ddd, *J* = 8,63, 4,93, 2,52 Hz, 1 H) 7,27 - 7,41 (m, 2 H) 6,83 (br. s., 2 H) 1,90 (s, 0,68 H) ; MS (ES+) *m/z* 468 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

(*R*) y (*S*) 4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina



15

Se disolvió 4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (0,502 g, 1,07 mmol) en metanol (20 mL) y la solución resultante se inyectó (20 inyecciones ordenadas) en una columna Chiralcel AD (20 x 250 mm), utilizando isopropanol(dietilamina)/CO₂ (20:80) como eluyente a una tasa de flujo de 50 mL/min. La detección se monitoreó a 220 nm y los dos isómeros se recogieron y concentraron al vacío.

Se recogió el Isómero 1, con configuración absoluta desconocida: (0,209 g, 42% de rendimiento).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,21 (s, 1 H) 8,95 (d, 2 H) 8,70 (d, 1 H) 7,86 (d, 1 H) 7,69 - 7,73 (m, 1 H) 7,68 (m, 1 H) 7,55 - 7,62 (m, 2 H) 7,37 (dd, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 1 H) 6,82 (br. s., 2 H); MS (ES+) *m/z* 468 (M+1)⁺

25

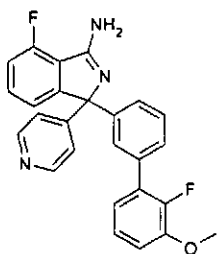
Se recogió el Isómero 2, con configuración absoluta desconocida (0,204 g, 41% de rendimiento).

AAB

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,21 (s, 1 H) 8,95 (dd, 2 H) 8,70 (d, 1 H) 7,86 (d, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,68 (d, 1 H) 7,55 - 7,62 (m, 2 H) 7,48 - 7,54 (m, 1 H) 7,37 (t, 1 H) 7,32 (t, 1 H) 6,83 (br. s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 468 (M+H)⁺

5 **Ejemplo 14**

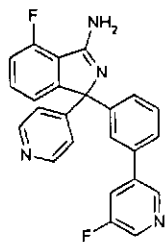
4-Fluoro-1-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 28% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (0,096 g, 0,25 mmol) y ácido 2-fluoro-3-metoxibencenoborónico (0,047 g, 0,28 mmol): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,50 - 8,44 (m, 2 H) 7,65 - 7,60 (m, 1 H) 7,58 - 7,49 (m, 1 H) 7,45 - 7,37 (m, 3 H) 7,36 - 7,24 (m, 4 H) 7,22 - 7,11 (m, 2 H) 6,96 - 6,90 (m, 1 H) 6,64 (br. s., 2 H) 3,85 (s, 3 H), MS (ES+) *m/z* 428 [M+1]⁺.

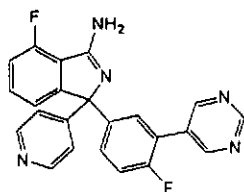
15 **Ejemplo 15**

4-Fluoro-1-(3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 25% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (0,096 g, 0,25 mmol) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,061 g, 0,28 mmol):

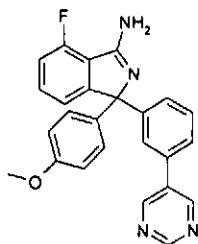
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,46 - 8,40 (m, 1 H) 8,37 - 8,31 (m, 1 H) 8,28 - 8,19 (m, 2 H) 7,77 - 7,68 (m, 1 H) 7,56 - 7,50 (m, 1 H) 7,47 - 7,37 (m, 2 H) 7,36 - 7,28 (m, 1 H) 7,28 - 7,19 (m, 2 H) 7,12 - 6,99 (m, 3 H) 6,44 (br. s., 2 H), MS (ES-) *m/z* 397 [M-H]⁻.

Ejemplo 16**4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina**

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 12 en 29% de

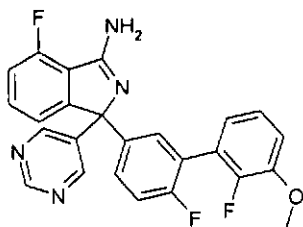
- 5 rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (44 mg, 0,11 mmol) y ácido 5-pirimidinilborónico (18,66 mg, 0,15 mmol).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,21 (s, 1 H) 8,94 (d, *J* = 1,21 Hz, 2 H) 8,47 (dd, *J* = 4,55, 1,64 Hz, 2 H) 7,76 (d, *J* = 7,54 Hz, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 3 H) 7,35 (dd, *J* = 10,07,
10 8,79 Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 3 H) 1,91 (s, 1,5 H); MS (ES+) *m/z* 400 [M+H]⁺.

Ejemplo 17**4-Fluoro-1-(4-metoxifenil)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina**

- 15 El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 59% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(4-metoxifenil)-1H-isoindol-3-amina (0,13 g, 0,25 mmol) y ácido 5-pirimidinilborónico (0,037 g, 0,30 mmol):
- ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 8,99 (s, 2 H) 7,69 - 7,58 (m, 3 H) 7,53 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,42 (m, 2 H) 7,26 - 7,17 (m, 3 H) 6,85 - 6,78 (m, 2 H) 6,50 (br. s., 2 H) 3,69
20 (s, 3 H), MS (ES-) *m/z* 409 [M-H]⁻.

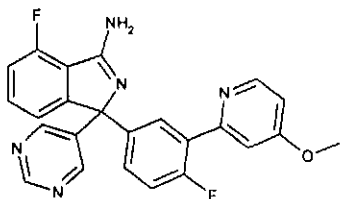
Ejemplo 18**1-(2',6-Difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-4-fluoro-1-(pirimidin-5-il)-1H-isoindol-3-amina**



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 12 en 18% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-fluoro-1-(pirimidin-5-il)-1H-indol-3-amina (59,6 mg, 0,15 mmol) y ácido 2-fluoro-3-metoxibencenoborónico (59,5 mg, 0,35 mmol); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,08 (s, 1 H) 8,74 (s, 2 H) 7,81 (d, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H) 7,37 (dd, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 6,87 - 6,93 (m, 1 H) 6,77 (br. s., 2 H) 3,85 (s, 3 H). MS (ES-) m/z 445 $[\text{M}-\text{H}]^-$

10 Ejemplo 19

4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-metoxipiridin-2-il)fenil)-1-(pirimidin-5-il)-1H-indol-3-amina

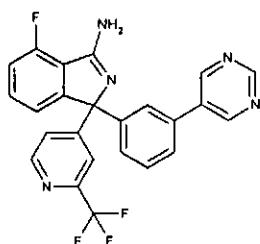


Se mezclaron 4-metoxi-2-(tributilestanil)piridina (265 mg, 0,67 mmol), 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-fluoro-1-(pirimidin-5-il)-1H-indol-3-amina (178,3 mg, 0,44 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (138 mg, 0,11 mmol) en DMF seco (2,00 mL) y se calentaron en un reactor de microondas a 110°C durante 305 min. La mezcla del producto resultante se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (28,2 mg, 12 % de rendimiento):

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,09 (s, 1 H) 8,74 (s, 2 H) 8,48 (d, 1 H) 7,89 (dd, 2,44 Hz, 1 H) 7,75 (d, Hz, 1 H) 7,57 (td, 4,81 Hz, 1 H) 7,41 (m 1 H) 7,24 - 7,34 (m, 3 H) 6,99 (dd, 2,44 Hz, 1 H) 6,78 (br. s., 1 H) 3,85 (s, 3 H) 1,90 (s, 4 H), MS (ES+) m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 20

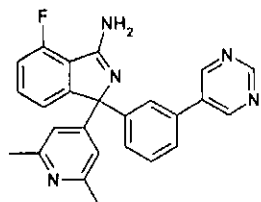
121

4-Fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 12 en 46% de

5 rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (56,2 mg, 0,12 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (17,0 mg, 0,14 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (10,2 mg, 0,01 mmol), K_2CO_3 (ac) (0,19 mL, 0,37 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,66 (d, 1H), 7,67 (s, 1H),
10 7,58-7,47 (m, 5H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 6,03 (br s, 2H); MS (ES+) m/z 450 $[\text{M}+1]^+$.

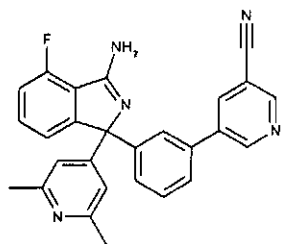
Ejemplo 21**1-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina**

15 El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 12 en 50% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-1H-isoindol-3-amina (70,2 mg, 0,17 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (23,3 mg, 0,19 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (14,0 mg, 0,02 mmol) y K_2CO_3 (ac) (0,26 mL, 0,51
20 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 7,51-7,42 (m, 4H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,54 (br s, 2H), 2,46 (s, 6H); MS (ES+) m/z 410 $[\text{M}+1]^+$.

25 Ejemplo 22**5-(3-(3-Amino-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-1H-isoindol-1-il)fenil)nicotinonitrilo**

122



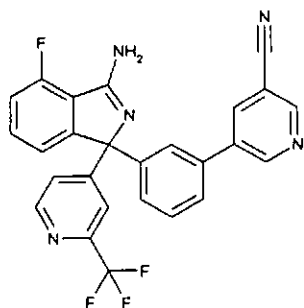
El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 12 en 53% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromofenil)-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-1H-isoindol-3-amina (104,8 mg, 0,26 mmol), ácido 5-cianopiridin-3-ilborónico (37,8 mg, 0,26 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (20,9 mg, 0,03 mmol) y K_2CO_3 (ac) (0,38 mL, 0,77 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,95 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,52-7,43 (m, 4H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,30 (br s, 2H), 2,46 (s, 6H); MS (ES+) m/z 434 $[\text{M}+1]^+$.

10

Ejemplo 23

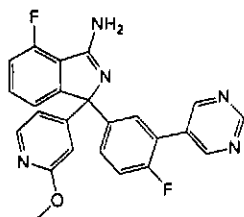
5-(3-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)fenil)nicotinonitrilo



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 12 en 38% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (24,2 mg, 0,05 mmol), ácido 5-cianopiridin-3-ilborónico (8,0 mg, 0,05 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (4,4 mg, 0,005 mmol) y K_2CO_3 (ac) (0,08 mL, 0,16 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,73 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36-7,24 (m, 5H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 5,45 (br s, 2H); MS (ES+) m/z 474 $[\text{M}+1]^+$.

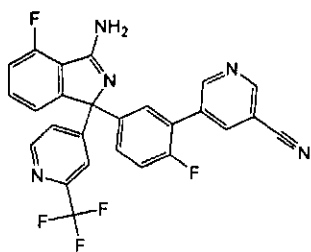
20

Ejemplo 24**4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina**

- 5 Se colocaron 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (98,9 mg, 0,23 mmol), ácido 5-pirimidinilborónico (31,3 mg, 0,25 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (9,39 mg, 0,01 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,345 mL, 0,69 mmol) y DMF (2,0 mL) en un vial de microondas y se irradió en un horno de microondas a 110°C durante 20 min. Se
- 10 agregaron más ácido 5-pirimidinilborónico (18,51 mg, 0,15 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (9,39 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se irradió a 110°C durante 40 min. La mezcla del producto resultante se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (38,9 mg, 39,4% de rendimiento).
- 15 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,21 (s, 1 H) 8,94 (d, 2 H) 8,05 (d, 1 H) 7,77 (d, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 3 H) 7,34 (dd, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 6,91 (dd, 1 H) 6,65 (d, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 1,91 (s, 2 H); MS (ES+) *m/z* 430 [M+H]⁺

Ejemplo 25

- 20 **5-(5-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)-2-fluorofenil)nicotinonitrilo trifluoroacetato**



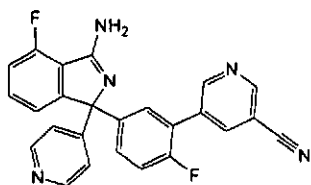
- Se colocaron éster de pinacol de ácido 3-cianopiridina-5-borónico (85 mg, 0,37 mmol), 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina
- 25 (115,5 mg, 0,25 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (10,07 mg,

0,01 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,370 mL, 0,74 mmol) y DMF (2,00 mL) en un vial de microondas y se irradió en un horno de microondas a 110°C durante 20 min. Se agregaron más éster de pinacol de ácido 3-cianopiridina-5-borónico (36,9 mg, 0,16 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (10,07 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se irradió a 110°C durante 20 min. Se agregaron más éster de pinacol de ácido 3-cianopiridina-5-borónico (36,9 mg, 0,16 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (10,07 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se irradió a 110°C durante 30 min. Se agregaron más éster de pinacol de ácido 3-cianopiridina-5-borónico (36,9 mg, 0,16 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (10,07 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se irradió durante 30 min. La mezcla del producto resultante se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título 11,4 mg, (7,6% de rendimiento).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,78 (br. s., 1 H) 10,11 (br. s., 1 H) 9,56 (br. s., 1 H) 9,08 (dd, *J* = 1,73, 0,31 Hz, 1 H) 9,02 (t, *J* = 1,89 Hz, 1 H) 8,77 - 8,89 (m, 1 H) 8,47 - 8,54 (m, 1 H) 7,95 (br. s., 1 H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H) 7,70 (ddd (m), 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 2 H) 7,41 - 7,55 (m, 2 H); MS (ES-) *m/z* 490 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

5-(5-(3-Amino-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)-2-fluorofenil)nicotinonitrilo



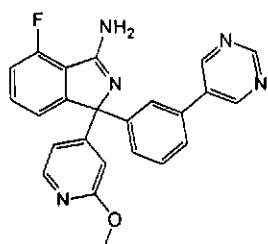
Se colocaron éster de pinacol de ácido 3-cianopiridina-5-borónico (58,1 mg, 0,25 mmol), 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (67,4 mg, 0,17 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (6,88 mg, 8,42 μmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,253 mL, 0,51 mmol) y DMF (2,00 mL) en un vial de microondas y se irradió en un horno de microondas a 110°C durante 20 min. Se agregaron más éster de pinacol de ácido 3-cianopiridina-5-borónico (25,2 mg, 0,11 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (6,88 mg, 8,42 μmol) y la mezcla resultante se irradió a 110°C durante 30 min. Se agregaron más éster de pinacol de ácido 3-cianopiridina-5-borónico (25,2 mg, 0,11 mmol) y cloruro de [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (6,88 mg, 8,42 μ mol) y la mezcla resultante se irradió a 110°C durante 30 min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron al vacío. El residuo se dividió entre agua y acetato de etilo (x3). La capa orgánica se recogió, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió nuevamente en metanol y se concentró al vacío tres veces para proporcionar el compuesto del título 5,80 mg, (7,4% de rendimiento).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,05 (d, 1 H) 8,93 - 8,99 (m, 1 H) 8,40 - 8,56 (m, 3 H) 7,78 (d, 1 H) 7,46 - 7,63 (m, 3 H) 7,36 (t, 1 H) 7,28 (d, 3 H) 6,70 (br. s., 1 H) 1,91 (s, 2 H); MS (ES+) m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 27

4-Fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina

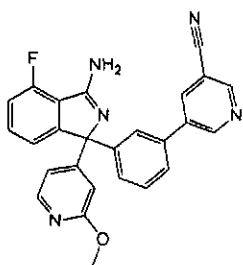


Se mezclaron 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (100 mg, 0,24 mmol), ácido 5-pirimidinilborónico (31,6 mg, 0,25 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (9,90 mg, 0,01 mmol), carbonato de cesio (0,058 mL, 0,73 mmol) y DME:EtOH:agua (6:3:1) (3,00 mL) en un vial de microondas y se calentaron en un reactor de microondas a 150°C durante 20 min. La mezcla del producto resultante se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 58 mg (54% de rendimiento del compuesto del título (después de agrupar y liofilizar las fracciones).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 9,02 (s, 2 H) 8,04 (d, 1 H) 7,77 (d, 1 H) 7,68 (dd, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,55 (td (m), 1 H) 7,47 (d, 2 H) 7,28 (t, 1 H) 6,91 (dd, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 1,91 (s, 2 H); MS (ES+) m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28

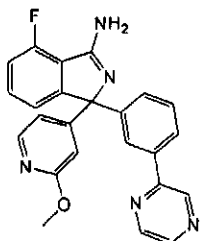
5-(3-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)fenil)nicotinonitrilo acetato



El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 27 en 52% de
rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-
1H-isoindol-3-amina (100 mg, 0,24 mmol) y éster de pinacol de ácido 3-cianopiridina-5-
5 borónico (58,6 mg, 0,25 mmol).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,06 (d, 1 H) 9,00 (d, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,04 (d, 1
H) 7,79 (d, 1 H) 7,63 - 7,73 (m, 2 H) 7,51 - 7,60 (m, 1 H) 7,41 - 7,51 (m, 2 H) 7,28 (t, 1 H)
6,90 (d, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 1,89 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 436 [M+H]⁺.

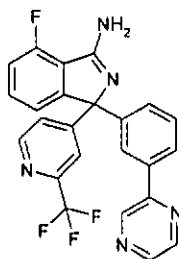
10 Ejemplo 29

4-Fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1-(3-(pirazin-2-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina acetato



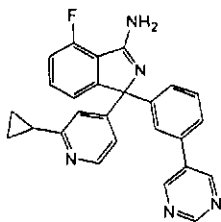
Se colocaron 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina
(0,150 g, 0,36 mmol), 2-(tributilestanil)pirazina (0,120 mL, 0,38 mmol),
15 tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,042 g, 0,04 mmol) y DMF (4 mL) en un vial de
microondas y se irradió en un reactor de microondas a 150°C durante 20 min. La mezcla
del producto resultante se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar
el compuesto del título 0,083 g, (48,5% de rendimiento).
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,17 (d, 1 H), 8,68 (dd, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,07 -
20 8,11 (m, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,97 - 8,02 (m, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,54 (td (m), 1 H) 7,41 -
7,49 (m, 2 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 6,91 (dd, 1,50 Hz, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 3,79 (s, 3 H)
1,89 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 412 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

4-Fluoro-1-(3-(pirazin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina

Se disolvió 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina (131 mg, 0,29 mmol), 2-(tributilestanil)pirazina (0,096 mL, 0,31 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (33,6 mg, 0,03 mmol) en DMF (2 mL) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 180°C durante 15 min. Se agregó salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 18 mg del compuesto del título (14% de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,96 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,63-8,58 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,18 (t, 1H); MS (ES+) *m/z* 450 [M+1]⁺.

Ejemplo 31**1-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina**

A una solución de 1-(3-bromofenil)-1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1H-isoindol-3-amina (97 mg, 0,23 mmol) en DME:EtOH:agua (6:3:1) (5 mL) se agregó ácido pirimidin-5-ilborónico (37,0 mg, 0,30 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) diclorometano aducto (9,38 mg, 0,01 mmol) y carbonato de cesio (225 mg, 0,69 mmol). El vial se selló y se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 20 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y salmuera, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró bajo presión reducida. Lo bruto se purificó mediante HPLC

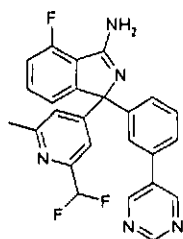
128

preparativa, las fracciones apropiadas se combinaron y el MeOH se eliminó mediante evaporación. La fase acuosa remanente se basificó mediante adición de NaHCO₃ sat. acuoso (pH~9) y se extrajo con diclorometano (x3). Los orgánicos se combinaron, se lavaron una vez con NaHCO₃ sat. acuoso, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar 60 mg (62%) del compuesto del título.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,16 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,26 (d, 1 H) 7,78 (d, 1 H) 7,64 - 7,70 (m, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,53 (td, 1 H) 7,43 - 7,49 (m, 2 H) 7,26 (t, 1 H) 7,21 (d, 1 H) 7,03 (dd, 1 H) 6,62 (br. s., 2 H) 1,94 - 2,03 (m, 1 H) 0,78 - 0,90 (m, 4 H); MS (ES+) *m/z* 422 [M+H]⁺

Ejemplo 32

1-(2-(Difluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina

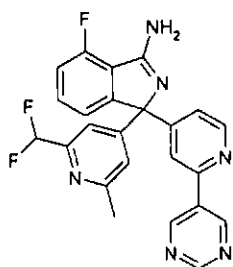


Se mezclaron 1-(3-bromofenil)-1-(2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina (40 mg, 0,09 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (12,22 mg, 0,10 mmol) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (7,37 mg, 8,96 μmol) en THF (3 mL). Se agregó carbonato de sodio acuoso (2M) (0,134 mL, 0,27 mmol) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 40 min a 140°C. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite[®], se eluyó con DCM (15mL) y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 11,0 mg (27%) del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,20 (s, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 7,44 - 7,58 (m, 4 H) 7,31 - 7,41 (m, 3 H) 7,26 (s, 1 H) 7,17 (t, 1 H) 6,72 - 6,43 (t, 1 H) 2,55 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 446 [M+1]⁺.

Ejemplo 33

1-(2-(Difluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina

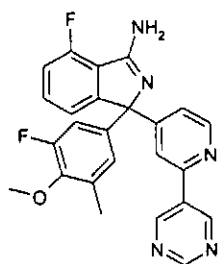


Se mezclaron 1-(2-cloropiridin-4-il)-1-(2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina (400 mg, 0,99 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (135 mg, 1,09 mmol) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (82 mg, 0,10 mmol) en THF (3 mL). Se agregó carbonato de sodio acuoso (2M) (1,490 mL, 2,98 mmol) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 40 min a 140°C. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite[®], se eluyó con DCM (15mL) y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 60 mg (14%) del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,26 (s, 2 H) 9,25 (s, 1 H) 8,69 (d, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 1 H) 7,39 (d, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,25 (dd, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 6,75- 6,42 (t, 1 H) 2,56 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 447 [M+1]⁺.

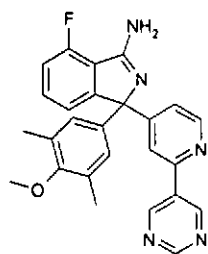
Ejemplo 34

4-Fluoro-1-(3-fluoro-4-metoxi-5-metilfenil)-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina



El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 33 en 11% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(2-bromopiridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-fluoro-4-metoxi-5-metilfenil)-1*H*-isoindol-3-amina (330 mg, 0,74 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (101 mg, 0,82 mmol).

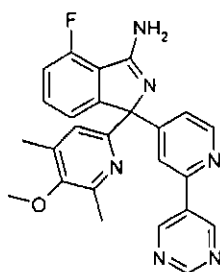
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,26 (s, 2 H) 9,23 (s, 1 H) 8,65 (d, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,49 (td, 1 H) 7,36 (d, 1 H) 7,30 (dd, 1 H) 7,14 (t, 1 H) 6,78 - 6,90 (m, 2 H) 3,88 (d, 3 H) 2,21 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 444 [M+1]⁺.

Ejemplo 35**4-Fluoro-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina**

5

El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 33 en 5% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(2-bromopiridin-4-il)-4-fluoro-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1*H*-isoindol-3-amina (400 mg, 0,91 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (124 mg, 1,00 mmol).

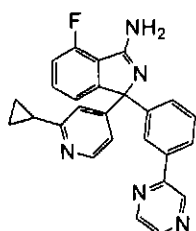
10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,27 (s, 2 H) 9,23 (s, 1 H) 8,65 (d, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,50 (dd, 1 H) 7,38 (d, 1 H) 7,31 (dd, 1 H) 7,14 (t, 1 H) 6,88 (s, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 2,22 (s, 6 H); MS (ES+) *m/z* 440 [M+1]⁺.

Ejemplo 36**4-Fluoro-1-(5-metoxi-4,6-dimetilpiridin-2-il)-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina**

20

El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 33 en 7% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(2-Bromopiridin-4-il)-4-fluoro-1-(5-metoxi-4,6-dimetilpiridin-2-il)-1*H*-isoindol-3-amina (200 mg, 0,45 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (61,8 mg, 0,50 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,24 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H) 8,60 (d, 1 H) 7,94 (d, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,44 - 7,54 (m, 1 H) 7,38 - 7,43 (m, 2 H) 7,11 (t, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 441 [M+1]⁺.

Ejemplo 37**1-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirazin-2-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina trifluoroacetato**

5

Se calentaron 1-(3-bromofenil)-1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina (120 mg, 0,28 mmol), 2-(tributilestanil)pirazina (0,116 mL, 0,37 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (32,8 mg, 0,03 mmol) y DMF (2,5 mL) en un horno microondas durante 20 min a 150°C. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (12,5 mg, 8,5%).

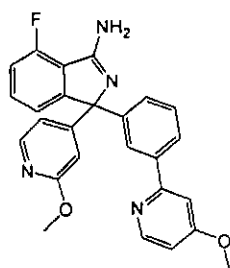
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 296 K) δ ppm 11,92 (br. s., 1 H), 10,00 (br. s., 1 H), 9,48 (br. s., 1 H), 9,24 (d, 1 H), 8,71 (dd, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,00 - 8,05 (m, 1 H), 7,94 (br. s., 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,55- 7,66 (m, 2 H), 7,40 (m, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 0,86 - 0,98 (m, 4 H); MS (ES+) *m/z* 422 [M+1]⁺.

15

Ejemplo 38**4-Fluoro-1-(3-(4-metoxipiridin-2-il)fenil)-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina**

20



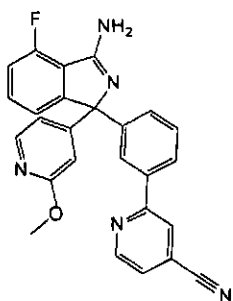
El compuesto del título se sintetizó como se describe en el Ejemplo 29 en 13% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-

1*H*-isoindol-3-amina (0,150 g, 0,36 mmol) y 4-metoxi-2-(tributilestanil)piridina (0,188 g, 0,47 mmol).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,43 (d, 1 H) 8,02 - 8,09 (m, 2 H) 7,90 (d, 1 H) 7,62 (d, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 3 H) 7,25 - 7,32 (m, 1 H) 6,93 (dd, 1 H) 6,90 (dd, 1 H) 6,64 (d, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

2-(3-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1*H*-isoindol-1-il)fenil)isonicotinonitrilo

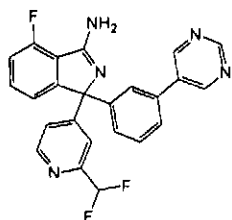


Se colocaron 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina (0,200 g, 0,49 mmol), 2-(trimetilestanil)isonicotinonitrilo (0,194 g, 0,73 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,056 g, 0,05 mmol) y DMF (4 mL) en un vial de microondas y se calentaron en un reactor de microondas a 110°C durante 20 min, luego a 150°C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron al vacío. El residuo se dividió entre bicarbonato de sodio acuoso (sat.) y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, 9%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,86 (dd, 1 H) 8,40 (t, 1 H) 8,11 - 8,15 (m, 1 H) 8,04 (d, 1 H) 8,01 (ddd, 1 H) 7,78 - 7,81 (m, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 2 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 6,88 (dd, 1 H) 6,59 - 6,71 (m, 3 H) 3,79 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 436 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

1-(2-(Difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina

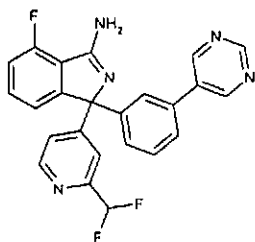


Se agregaron 1-(3-bromofenil)-1-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1H-isoindol-3-amina (0,168 g, 0,39 mmol), ácido 5-pirimidinilborónico (0,063 g, 0,51 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,016 g, 0,02 mmol), carbonato de cesio (0,093 mL, 1,17 mmol) y DME:EtOH:agua (6:3:1) (10,0 mL) a un vial de microondas y se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 20 min. Se agregó más ácido 5-pirimidinilborónico (0,048 g, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa, se concentró al vacío, se disolvió nuevamente en metanol y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,115 g, 60%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,18 (s, 1 H) 9,03 (s, 2 H) 8,59 (d, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 7,70 (dt, 1 H) 7,63 - 7,67 (m, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,44 - 7,53 (m, 3 H) 7,30 (dd, 1 H) 6,92 (t, 1 H); MS (ES+) *m/z* 432 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

(*R*) y (*S*) 1-(2-(Difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina



Se sometió 1-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina a cromatografía preparativa para separación enantiomérica utilizando una columna Chiralcel OD (20 x 250 mm; 10μm) utilizando 10% de MeOH + 0,1% de DEA / 90% de CO₂; como eluyente (Tasa de flujo: 50 mL/min).

Isómero 1 con configuración absoluta desconocida:

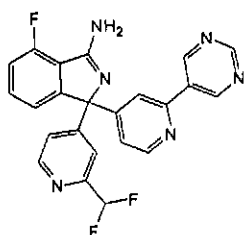
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,18 (s, 1 H) 9,03 (s, 2 H) 8,59 (d, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 7,70 (dt, 1 H) 7,63 - 7,67 (m, 1 H) 7,53 - 7,61 (m, 2 H) 7,44 - 7,53 (m, 3 H) 7,30 (dd, 1 H) 6,67 - 7,09 (m, 3 H); MS (ES+) *m/z* 432 [M+H]⁺.

5 Isómero 2 con configuración absoluta desconocida:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,18 (s, 1 H) 9,03 (s, 2 H) 8,59 (d, 1 H) 7,82 (d, 1 H) 7,70 (dt, 1 H) 7,65 (t, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,44 - 7,53 (m, 3 H) 7,30 (dd, 1 H) 6,67 - 7,07 (m, 3 H); MS (ES+) *m/z* 432 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 42**

1-(2-(Difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina



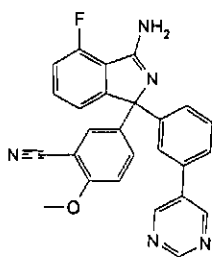
Se colocaron 1-(2-bromopiridin-4-il)-1-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina (64 mg, 0,15 mmol), ácido 5-pirimidinilborónico (23,80 mg, 0,19 mmol),
15 cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (6,03 mg, 7,39 μmol), carbonato de cesio (0,035 mL, 0,44 mmol) y DME:EtOH:agua (6:3:1) (3,00 mL) en un vial de microondas y se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC prep. Las
20 fracciones deseadas se agruparon y liofilizaron durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título (25,7 mg, 39%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,32 - 9,36 (m, 2 H) 9,24 (s, 1 H) 8,68 (dd, 1 H) 8,62 (d, 1 H) 7,98 (dd, 1 H) 7,89 (d, 1 H) 7,61 (td, 1 H) 7,56 (d, 1 H) 7,51 (dt, 1 H) 7,46 (dd, 1 H) 7,34 (dd, 1 H) 6,74 - 7,10 (m, 3 H); MS (ES-) *m/z* 431 [M-H]⁻.

25

Ejemplo 43

5-(3-Amino-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxibenzonitrilo



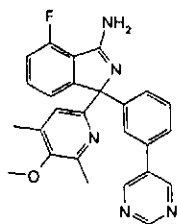
Se agregaron en un vial 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina (190 mg, 0,43 mmol), cianuro de zinc (0,024 mL, 0,38 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (52,6 mg, 0,13 mmol),

5 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (58,7 mg, 0,06 mmol), DMF (5 mL) y una gota de agua y se calentaron en un reactor de microondas durante 1h a 160°C. La mezcla se filtró, se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones conteniendo el producto deseado se agruparon y el MeCN se eliminó al vacío. El residuo acuoso resultante se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM. Los orgánicos
10 combinados se pasaron a través de un separador de fases (Sorbent), se concentraron y se secaron en un horno de vacío a 40°C durante toda la noche, para proporcionar 85 mg (45%) del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 9,02 (s, 2 H) 7,79 (d, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 3 H) 7,49 - 7,59 (m, 2 H) 7,35 - 7,50 (m, 2 H) 7,26 (dd, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 6,64 (br. s.,
15 2 H) 3,87 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 436 [M+1]⁺.

Ejemplo 44

4-Fluoro-1-(5-metoxi-4,6-dimetilpiridin-2-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina



20

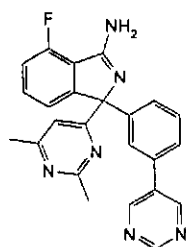
Se disolvieron 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(5-metoxi-4,6-dimetilpiridin-2-il)-1*H*-isoindol-3-amina (272 mg, 0,62 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (92 mg, 0,74 mmol), carbonato de cesio (604 mg, 1,85 mmol) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (50,4 mg, 0,06 mmol) en DME:EtOH:agua (6:3:1)
25 (5 mL) y se irradió en un horno microondas durante 20 min a 150°C. Se agregaron EtOAc,

agua y salmuera y la fase orgánica se recogió, se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 45 mg (17%) del compuesto del título.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 8,96 (s, 2 H) 7,96 (d, 1 H) 7,66 - 7,75 (m, 1 H) 7,60 (d, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 2 H) 7,36 - 7,45 (m, 2 H) 7,06 - 7,30 (m, 1 H) 6,55 (br. s., 2 H) 3,64 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H); MS (ES+) m/z 440 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 45

1-(2,6-Dimetilpirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina



10

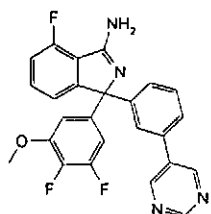
Se disolvieron 1-(3-bromofenil)-1-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina (300 mg, 0,73 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (108 mg, 0,88 mmol), carbonato de cesio (713 mg, 2,19 mmol) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (59,6 mg, 0,07 mmol) en DME:EtOH:agua (6:3:1) (5 mL) y se calentaron en un horno microondas durante 20 min a 150°C. Se agregaron EtOAc, agua y salmuera y la fase orgánica se recogió, se secó y se filtró. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 49 mg (15%) del compuesto del título.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 8,97 (s, 2 H) 7,94 (d, 1 H) 7,70 (t, 1 H) 7,63 (dt, 1 H) 7,46 - 7,60 (m, 2 H) 7,44 (t, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,14 - 7,30 (m, 1 H) 6,61 (br. s., 2 H) 2,54 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H); MS (ES+) m/z 411 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

20

Ejemplo 46

1-(3,4-Difluoro-5-metoxifenil)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina



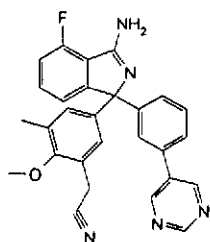
25

El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 45 en 14% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-Bromofenil)-1-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina (714 mg, 1,60 mmol) y ácido pirimidina-5-borónico (237 mg, 1,92 mmol).

- 5 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 7,82 (d, 1 H) 7,66 (dt, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 1 H) 7,54 (d, 1 H) 7,37 - 7,50 (m, 2 H) 7,26 (t, 1 H) 6,84 - 7,04 (m, 2 H) 6,60 (br. s., 2 H) 3,77 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 447 (M+H)⁺

Ejemplo 47

- 10 **2-(5-(3-Amino-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxi-3-metilfenil)acetonitrilo**

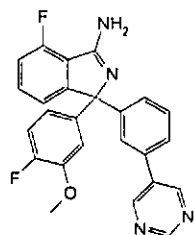


- A una solución de 1-(3-(bromometil)-4-metoxi-5-metilfenil)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina (185 mg, 0,36 mmol) en MeCN (5 mL) se agregó cianuro de potasio (69,8 mg, 1,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 23 mg (12%) del compuesto del título.

- ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 9,00 (s, 2 H) 7,70 (d, 1 H) 7,58 - 7,69 (m, 2 H) 7,48 - 7,59 (m, 1 H) 7,39 - 7,50 (m, 2 H) 7,19 - 7,30 (m, 2 H) 7,14 (d, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 464 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina

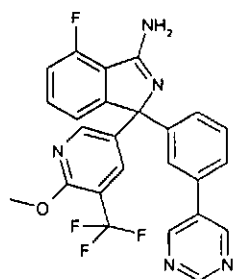


El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 45 en 20% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1*H*-isoindol-3-amina (210 mg, 0,49 mmol) y ácido pirimidina-5-borónico (72,7 mg, 0,59 mmol).

- 5 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,70 (s, 3 H) 6,58 (br. s., 2 H) 6,84 - 6,93 (m, 1 H) 7,02 - 7,15 (m, 2 H) 7,24 (t, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 2 H) 7,48 - 7,55 (m, 1 H) 7,58 - 7,60 (m, 1 H) 7,65 (dt, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 9,00 (s, 2 H) 9,17 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 429 (M+H)⁺

Ejemplo 49

- 10 **4-Fluoro-1-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina**



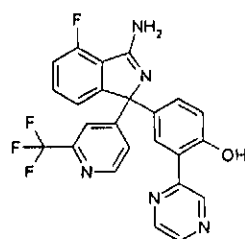
- El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 79% de rendimiento, comenzando a partir de 1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-isoindol-3-amina (680 mg, 1,42 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (211 mg, 1,70 mmol).

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,18 (s, 1 H) 9,05 (s, 2 H) 8,41 (d, 1 H) 7,91 (d, 1 H) 7,87 (d, 1 H) 7,66 - 7,72 (m, 2 H) 7,56 (td, 1 H) 7,44 - 7,52 (m, 2 H) 7,28 (dd, 1 H) 6,72 (br. s., 2 H) 3,94 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 480 [M+1]⁺.

20

Ejemplo 50

4-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-1-il)-2-(pirazin-2-il)fenol

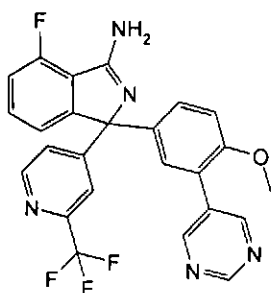


A una solución de 4-fluoro-1-(4-metoxi-3-(pirazin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina (0,65 g, 1,36 mmol) en DCM (12,5 ml), se agregó gota a gota tribromuro de boro (0,718 ml, 4,20 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se agregó agua (5ml) y el pH se ajustó hasta alcanzar aprox. 8 con NH₃ conc. acuoso. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases (Sorbent) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía preparativa para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 32 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,23 (dd, 1 H) 8,68 (d, 1 H) 8,65 (dd, 1 H) 8,54 (d, 1 H) 7,85 (d, 1 H) 7,69 - 7,72 (m, 2 H) 7,65 (dt, 1 H) 7,54 - 7,59 (m, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 2 H) 6,96 (d, 1 H); MS (ES+) *m/z* 466 [M+1]⁺.

Ejemplo 51

4-Fluoro-1-(4-metoxi-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina



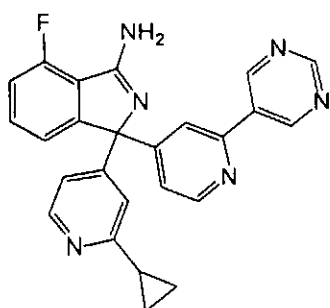
Se disolvieron 1-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina (1,5 g, 3,12 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,542 g, 4,37 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,128 g, 0,16 mmol) y carbonato de potasio acuoso (2M, 4,69 mL, 9,37 mmol) en DMF (14 mL). La mezcla resultante se calentó hasta alcanzar 150°C durante 20 mins mediante microondas. Se agregó metanol (20 mL) y la mezcla se concentró al vacío. Se agregaron diclorometano (40 mL), agua (20 mL) y salmuera (5 mL) y la fase orgánica se separó y se evaporó directamente sobre sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gradiente (columna de sílice de 40 g eluida con 0 - 10% [0,1M amoniaco en metanol] en diclorometano). Las

fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar 648 mg (43%) del compuesto del título.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,15 (s, 1 H) 8,83 (s, 2 H) 8,67 (d, 1 H) 7,69 (d, 1 H) 7,50-7,56 (m, 2 H) 7,37 (d, 1 H) 7,31 (dd, 1 H) 7,21 (d, 1 H) 7,18 (t, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 3,85 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 480 [M+1]⁺

Ejemplo 52

1-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina

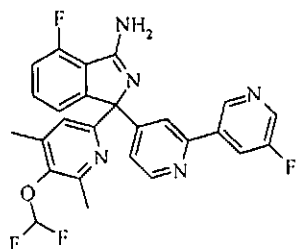


Se colocaron 1-(2-bromopiridin-4-il)-1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1*H*-isoindol-3-amina (92 mg, 0,22 mmol), ácido 5-pirimidinilborónico (35,0 mg, 0,28 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (8,87 mg, 10,87 μmol), carbonato de cesio (0,052 mL, 0,65 mmol) y DME:EtOH:agua (6:3:1) (3,00 mL) en un vial de microondas y se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 20 min. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC prep. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió nuevamente en acetonitrilo y se agregó agua. La mezcla se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (46,9 mg, 47%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,33 (s, 2 H) 9,24 (s, 1 H) 8,67 (d, 1 H) 8,29 (d, 1 H) 7,96 (d, 1 H) 7,87 (d, 1 H) 7,58 (td, 1 H) 7,46 (dd, 1 H) 7,31 (dd, 1 H) 7,21 (d, 1 H) 7,03 (dd, 1 H) 6,79 (br. s., 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 0,80 - 0,96 (m, 4 H); MS (ES+) *m/z* 423 [M+1]⁺.

Ejemplo 53

3-(5-Difluorometoxi-4,6-dimetil-piridin-2-il)-7-fluoro-3-(5'-fluoro-[2,3']bipiridinil-4-il)-3*H*-isoindol-1-ilamina



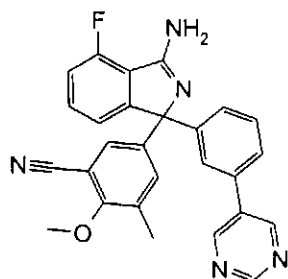
Una mezcla de 3-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(5-difluorometoxi-4,6-dimetil-piridin-2-il)-7-fluoro-3*H*-isoindol-1-ilamina **1** (0,14 g, 0,32 mmol), ácido 5-fluoropiridina-3-borónico (0,068 g, 0,485 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,065 g, 0,056 mmol), Na₂CO₃ acuoso (2M, 1 mL, 2 mmol) en DME (4 mL) se desgasificó durante 15 minutos utilizando nitrógeno y luego se calentaron en un tubo sellado a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con solución de NaHCO₃ saturada (10 mL) y H₂O (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 14%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,92 (br. s., 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,48 (br. s., 1 H) 8,00 (d, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,40 (d, 1 H) 7,16 (t, 1 H) 6,36 (s, 1 H) 2,51 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H).

MS (ES+) *m/z* 494,18 [M+1]⁺.

Ejemplo 54

5-(3-Amino-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxi-3-metilbenzonitrilo

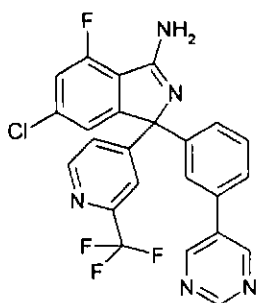


El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 63% de rendimiento, comenzando a partir de 5-(3-amino-1-(3-bromofenil)-4-fluoro-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxi-3-metilbenzonitrilo (88mg, 0,20 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (36,3 mg, 0,29 mmol).

- 5 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 9,03 (s, 2 H) 7,84 (d, 1 H) 7,61 - 7,68 (m, 2 H) 7,52 - 7,58 (m, 2 H) 7,43 - 7,49 (m, 3 H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H); MS (ES+) *m/z* 450 [M+1]⁺.

Ejemplo 55

- 10 **6-Cloro-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina**

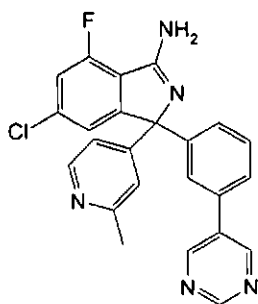


- El compuesto del título se sintetizó como se describe para el ejemplo 1 en 18% de rendimiento, comenzando a partir de 3-(3-amino-6-cloro-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-1-il)fenilo trifluorometanosulfonato (66,5 mg, 0,12 mmol) y ácido 5-pirimidinilborónico (17,84 mg, 0,14 mmol).

- 15 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,18 (s, 1 H) 9,07 (s, 2 H) 8,71 (d, 1 H) 8,10 (d, 1 H) 7,70 - 7,75 (m, 3 H) 7,66 - 7,70 (m, 1 H) 7,58 (dd, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 2 H) 6,88 (br. s., 2 H); MS (ES+) *m/z* 484, 486 [M+1]⁺.
- 20

Ejemplo 56

6-Cloro-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina



Se disolvieron 1-(3-bromofenil)-6-cloro-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-
amina (1 g, 2,32 mmol), ácido pirimidina-5-borónico (0,316 g, 2,55 mmol) y cloruro de
[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,096 g, 0,12 mmol) en DMF (10 mL) y se
5 calentaron hasta alcanzar 90°C. Luego se agregó carbonato de potasio acuoso (3,48 mL,
6,97 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 2h. Cuando se enfrió hasta
alcanzar TA la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los
orgánicos combinados se lavaron con agua (75 mL), se pasaron a través de un separador de
fases, se concentraron y purificaron mediante una columna de gel de sílice eluida con 0-
10 10% NH₃ 0,1M en MeOH en DCM para proporcionar 310 mg (31% de rendimiento) del
compuesto del título.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,18 (s, 1 H) 9,03 (s, 2 H) 8,34 (d, 1 H) 7,96 (d, 1
H) 7,66 - 7,72 (m, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 7,12
(dd, 1 H) 6,70 (br. s., 2 H) 2,39 - 2,42 (m, 3 H); MS (ES+) *m/z* 430, 432 [M+H]⁺.

Ensayos

El nivel de actividad de los compuestos se evaluó utilizando lo siguientes métodos:

Ensayo TR-FRET

5

La enzima β -secretasa utilizada en los ensayos TR-FRET se prepara como se describe a continuación:

- Se clonó el ADNc para la parte soluble de la β -secretasa humana (AA 1 – AA 460) utilizando el vector de expresión mamífero ASP2-Fc10-IRES-GFP-neoK. El gen se fusionó al dominio Fc de IgG1 (etiqueta de afinidad) y se clonó establemente en células HEK 293. Se almacenó sBACE-Fc purificado a -80 °C en solución amortiguadora Tris, pH 9,2 y tenía una pureza del 95%.
- 15 La enzima (forma truncada) se diluyó hasta 6 $\mu\text{g/mL}$ (solución concentrada 1,3 mg/mL) y el sustrato (Europio)CEVNLDAEFK(Qsy7) hasta 200 nM (solución concentrada 120 μM) en solución amortiguadora de reacción (acetato de sodio, chaps, triton x-100, EDTA pH4,5). Se utilizaron los sistemas robóticos Biomek FX y Velocity 11 para la totalidad de la manipulación de los líquidos y las soluciones de enzima y sustrato se mantuvieron en
- 20 hielo hasta que se colocaron en el sistema robótico. Se agregó enzima (9 μl) a la placa, luego se agregó 1 μl de compuesto en dimetilsulfóxido, se mezcló y preincubó durante 10 minutos. Luego se agregó sustrato (10 μl), se mezcló y la reacción se llevó a cabo durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con la adición de solución de cese (7 μl , acetato de sodio, pH ~9). La fluorescencia del producto se midió en un lector de
- 25 placas Victor II con una longitud de onda de excitación de 340nm y una longitud de onda de emisión de 615nm. El ensayo se llevó a cabo en una placa Costar de 384 pocillos de fondo redondo de bajo volumen con superficie no adherente (Corning No. 3676). La concentración final de la enzima fue 2,7 $\mu\text{g/mL}$; la concentración final del sustrato fue 100 nM (K_m de ~250 nM). El testigo de dimetilsulfóxido, en lugar del compuesto de prueba,
- 30 definió el nivel de actividad del 100% y el 0% de actividad se definió mediante pocillos que carecían de enzima (reemplazada por solución amortiguadora de reacción). También se utilizó un inhibidor testigo en ensayos de respuesta a la dosis y tenía un valor de CI_{50} de ~575 nM.

Ensayo de liberación de sAPP β

Se cultivaron células SH-SY5Y en DMEM /F-12 con Glutamax, 10% FCS y 1% aminoácidos no esenciales y se criopreservaron y almacenaron a -140°C con una concentración de $7,5 \times 10^6$ células por vial. Descongelar y sembrar las células a una conc. de $1,5 \times 10^5/\text{ml}$ en DMEM /F-12 con Glutamax, 10% FCS y 1% aminoácidos no esenciales a una placa tratada con tejido tisular de 96 pocillos, 100 μl de suspensión celular/pocillo. Luego, las placas celulares se incubaron durante 7 horas a 37°C , 5% CO_2 . El medio celular se retiró posteriormente, seguido por la adición de 90 μl de compuesto diluido en DMEM /F-12 con Glutamax, 10% FCS, 1% aminoácidos no esenciales y 1% PeSt hasta una conc. final de 1% DMSO. Los compuestos se incubaron con las células durante 16h (durante toda la noche) a 37°C , 5% CO_2 . Se utilizaron placas Meso Scale Discovery (MSD) para la detección de la liberación de sAPP β . Las placas MSD para sAPP β se bloquearon en 3% BSA en solución amortiguadora de lavado Tris (150 μl /pocillo) durante 1 hora en TA y se lavaron 4 veces en solución amortiguadora de lavado Tris (150 μl /pocillo). Se transfirieron 50 μl de medio a las microplacas prebloqueadas y lavadas MSD para sAPP β y las placas celulares se utilizaron adicionalmente en un ensayo de ATP para medir la citotoxicidad. Las placas MSD se incubaron con agitación a TA durante 1 hora y luego se lavaron 4 veces. Se agregaron 25 μl de anticuerpo de detección (1nM) por pocillo y luego se incubaron con agitación a TA durante 1 hora y luego se lavaron 4 veces. Se agregaron 150 μl por pocillo de solución amortiguadora de lectura y las placas se leyeron en un SECTOR Imager.

Ensayo de ATP

Como se indica en el ensayo de liberación de sAPP β , después de transferir 50 μl de medio de las placas celulares para la detección de sAPP β , las placas se utilizaron para analizar la citotoxicidad utilizando el kit de proliferación/citotoxicidad celular ViaLightTM Plus de Cambrex BioScience que mide la ATP celular total. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo del fabricante. Brevemente, se agregaron 25 μl a cada pocillo de reactivo de lisis celular. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 min. Dos minutos después de la adición de 50 μl de reactivo de ATP ViaLightTM Plus se mide la luminiscencia en un contador multietiqueta Wallac Victor2 1420.

Resultados

Los valores típicos de CI_{50} para los compuestos de la presente invención se encuentran en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30.000 nM. A continuación, en la Tabla I, se proporcionan los datos biológicos de ejemplos de compuestos finales.

5

Tabla I.

Ejemplo No.	CI_{50} en ensayo TR-FRET
1	1600
2	27000
3	1800
4	1600
5	1700
6	1100
7	2000
8	12000
9	75
10	160
11 Isómero 1	100
11 Isómero 2	21000
12	200
13 Isómero 1	NV
13 Isómero 2	100
14	95
15	140
16	320
17	110
18	3400
19	4100
20	240
21	1100

Ejemplo No.	CI ₅₀ en ensayo TR-FRET
22	870
23	250
24	280
25	370
26	460
27	400
28	470
29	200
30	320
31	86
32	90
33	730
34	81
35	35
36	490
37	87
38	430
39	1100
40	43
41 Isómero 1	38
41 Isómero 2	14000
42	310
43	560
44	79
45	270
46	690
47	83
48	350

Ejemplo No.	CI ₅₀ en ensayo TR-FRET
49	600
50	420
51	5600
52	690
53	910
54	42
55	150
56	230

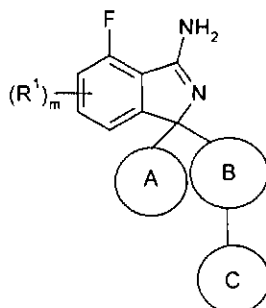
Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



(I)

en donde

10 R^1 se selecciona de halógeno, ciano, NO_2 , SO_2R^2 , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , NR^3R^4 , OR^2 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ y COOR^2 , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} está opcionalmente sustituido por uno o más R^7 ;

R^2 es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} está opcionalmente sustituido por uno o más R^7 ;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo está
20 opcionalmente sustituido por uno o más R^7 ;
o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros;

A se selecciona de arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ;

25

B es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^6 ;

C se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquenoC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, alquilC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquilC₁₋₆heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆arilo, alquilC₁₋₆heteroarilo y alquenoC₂₋₆cicloalquiloC₃₋₆, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquenoC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, alquilC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquilC₁₋₆heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆arilo, alquilC₁₋₆heteroarilo o alquenoC₂₋₆cicloalquiloC₃₋₆ está opcionalmente sustituido por uno a tres R⁷;

R⁵ se selecciona de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, OalquiloC₁₋₆ y OalquilC₁₋₆arilo, en donde dicho alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, OalquiloC₁₋₆ u OalquilC₁₋₆arilo está opcionalmente sustituido por uno a tres R⁷;

R⁶ es halógeno, hidroxilo o ciano;

R⁷ se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, SO₂alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃, OhaloalquiloC₁₋₃, alquilC₁₋₃OH, alquilC₁₋₃NR⁸R⁹, OH, ciano, C(O)OalquiloC₁₋₃ y NR⁸R⁹, en donde dicho alquiloC₁₋₆, SO₂alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃, OhaloalquiloC₁₋₃, alquilC₁₋₃OH, alquilC₁₋₃NR⁸R⁹ o C(O)OalquiloC₁₋₃ está opcionalmente sustituido por uno o más R¹⁰;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, alquilC₁₋₃NR¹¹R¹², alquilC₁₋₃Oarilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo, en donde dicho alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, alquilC₁₋₃NR¹¹R¹², alquilC₁₋₃Oarilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más R¹⁰;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 4 a 6 miembros;

R¹⁰ se selecciona de halo, alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃ y OhaloalquiloC₁₋₃;

R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno alquiloC₁₋₃ y haloalquiloC₁₋₃;

30

m es 0, 1 o 2;

con la condición de que cuando C es alquiloC₁₋₆ entonces R⁷ no es OalquiloC₁₋₃ u
OhaloalquiloC₁₋₃;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
R¹ se selecciona de halógeno, ciano, NO₂, SO₂R², alquiloC₁₋₆, NR³R⁴, OR², C(O)R²,
C(O)NR³R⁴ y COOR², en donde dicho alquiloC₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o
más R⁷;

- 10 R² es alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ o alquiniloC₂₋₆, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ o
alquiniloC₂₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;

- R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, arilo, heteroarilo,
heterociclilo y carbociclilo, en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, arilo,
15 heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;
o R³ y R⁴ junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de 4 a 7 miembros;

A se selecciona de arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está
opcionalmente sustituido por uno o más R⁵;

20

B es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido
por uno o más R⁶;

- C se selecciona de halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquiloC₃₋₆,
25 cicloalqueniloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, alquilC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆,
alquilC₁₋₆heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆arilo, alquilC₁₋₆heteroarilo y alquenilC₂₋₆
cicloalquiloC₃₋₆, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquiloC₃₋₆,
cicloalqueniloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, alquilC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆,
alquilC₁₋₆heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆arilo, alquilC₁₋₆heteroarilo o alquenilC₂₋₆
30 cicloalquiloC₃₋₆ está opcionalmente sustituido por uno a tres R⁷;

R^5 se selecciona de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , Oalquilo C_{1-6} y Oalquil C_{1-6} arilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , Oalquilo C_{1-6} u Oalquil C_{1-6} arilo está opcionalmente sustituido por uno a tres R^7 ;

5 R^6 es halógeno, hidroxí o ciano;

R^7 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , SO_2 alquilo C_{1-3} , Oalquilo C_{1-3} , Ohaloalquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} OH, alquil C_{1-3} NR 8 R 9 , OH, ciano, C(O)Oalquilo C_{1-3} y NR 8 R 9 , en donde dicho alquilo C_{1-6} , SO_2 alquilo C_{1-3} , Oalquilo C_{1-3} , Ohaloalquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} OH, alquil C_{1-3} NR 8 R 9 o C(O)Oalquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido por uno o más R^{10} ;

10

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-3} NR 11 R 12 , alquil C_{1-3} Oarilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-3} NR 11 R 12 , alquil C_{1-3} Oarilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^{10} ;

15 o R^8 y R^9 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 4 a 6 miembros;

R^{10} se selecciona de halo, alquilo C_{1-3} , Oalquilo C_{1-3} y Ohaloalquilo C_{1-3} ;

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} ;

20

m es 0, 1 o 2.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde

R^1 se selecciona de halógeno, ciano, NO_2 , SO_2R^2 , alquilo C_{1-6} , NR 3 R 4 , OR 2 , C(O)R 2 y
25 COOR 2 , en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más R^7 ;

R^2 es alquilo C_{1-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más R^7 ;

30 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^7 ;

A se selecciona de arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ;

5 B es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^6 ;

C se selecciona de halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{1-6} heterociclilo C_{3-6} , alquil C_{1-6} arilo y alquil C_{1-6} heteroarilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, heterociclilo, 10 cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{1-6} heterociclilo C_{3-6} , alquil C_{1-6} arilo o alquil C_{1-6} heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno a tres R^7 ;

R^5 se selecciona de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , 15 Oalquilo C_{1-6} y Oalquil C_{1-6} arilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , Oalquilo C_{1-6} u Oalquil C_{1-6} arilo está opcionalmente sustituido por uno a tres R^7 ;

R^6 es halógeno o hidroxil;

20 R^7 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , SO_2 alquilo C_{1-3} , Oalquilo C_{1-3} , Ohaloalquilo C_{1-3} , alquil $C_{1-3}OH$, ciano, $C(O)$ Oalquilo C_{1-3} y NR^8R^9 , en donde dicho alquilo C_{1-6} , SO_2 alquilo C_{1-3} , Oalquilo C_{1-3} , Ohaloalquilo C_{1-3} , alquil $C_{1-3}OH$ o $C(O)$ Oalquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido por uno o más R^{10} ;

25 R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquil $C_{1-3}NR^{11}R^{12}$, alquil C_{1-3} Oarilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquil $C_{1-3}NR^{11}R^{12}$, alquil C_{1-3} Oarilo, heteroarilo, heterociclilo o carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^{10} ;

30 R^{10} se selecciona de halo, alquilo C_{1-3} , Oalquilo C_{1-3} y Ohaloalquilo C_{1-3} ;

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} ;

154

m es 0 o 1.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde A es heteroarilo.

5

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho heteroarilo es piridilo o pirimidilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde A es arilo.

10

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho arilo es fenilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde A no está sustituido.

15

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde A está sustituido por uno o más R^5 .

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^5 es ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} u Oalquilo C_{1-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno a tres R^7 .

20

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde B es fenilo.

25

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho arilo es fenilo.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde B es piridilo.

30

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde B está opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de fluoro y/o un grupo hidroxí.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde C se selecciona de halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquilC₁₋₆heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆arilo y alquilC₁₋₆heteroarilo, en donde dicho arilo, heteroarilo, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆, alquilC₁₋₆heterocicliloC₃₋₆, alquilC₁₋₆arilo o alquilC₁₋₆heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno a tres R⁷.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde C es arilo o heteroarilo.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde C se selecciona de pirimidilo y piridilo.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde C está sustituido por uno a tres R⁷.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde R⁷ se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, SO₂alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃, OhaloalquiloC₁₋₃ y ciano.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
A se selecciona de arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R⁵;
B es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R⁶;
C se selecciona de arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno a tres R⁷;
R⁵ se selecciona de halógeno, ciano, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y OalquiloC₁₋₆ y en donde dicho alquiloC₁₋₆ está opcionalmente sustituido por un R⁷;
R⁶ es halógeno o hidroxilo;
R⁷ se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, SO₂alquiloC₁₋₃, OalquiloC₁₋₃, OhaloalquiloC₁₋₃, ciano;
m es 0.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde A es piridilo, pirimidilo o fenilo.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde

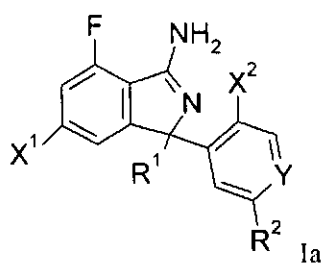
5 A es heteroarilo sustituido por un R⁵;

B es arilo;

C es heteroarilo.

23. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, con la fórmula (Ia)

10



en donde R¹ se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo, (fenil)fenilo, (piridil)fenilo, (pirazin)fenilo, (pirimidinil)fenilo, en donde todos los grupos se sustituyen opcional e
15 independientemente por uno a tres grupos R³;

R² se selecciona de hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ halogenado, piridilo, pirimidinilo, fenilo, en donde los grupos fenilo, piridilo y pirimidinilo se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos

20 R⁴ o hidroxil, SO₂alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆;

R³ se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ halogenado, ciano y cianometilo;

Y se selecciona de N, CH y CF; y

X¹ y X² se seleccionan independientemente de hidrógeno, cloro y fluoro.

25

24. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 23, en donde R¹ se selecciona de fenilo, 4-piridilo, 3-piridilo, 2-piridilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, 3-(fenil)fenilo, 3-(2-piridil)fenilo, 3-(3-piridil)fenilo, 3-pirazin-2-ilfenilo, 3-pirimidin-5-il-fenilo, 3-pirazin-

2-il-fenilo, en donde todos los anillos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R', hidroxil, SO₂alquiloC₁₋₆, o cicloalquiloC₃₋₆;

R² se selecciona de hidrógeno, cicloalquiloC₃₋₆, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxilC₁₋₆, alcoxilC₁₋₆ halogenado, 3-piridilo, pirimidin-5-ilo, fenilo y 2-piridilo, en donde los grupos fenilo, piridilo y pirimidinilo se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R';

R' se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxilC₁₋₆, alcoxilC₁₋₆ halogenado, ciano y cianometilo;

Y se selecciona de N, CH y CF; y

X¹ y X² se seleccionan independientemente de hidrógeno, cloro y fluoro.

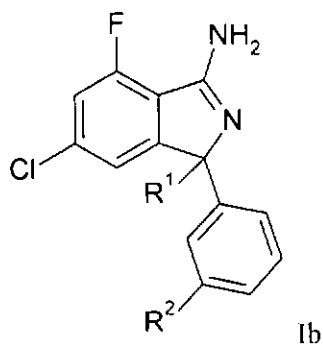
25. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 23, en donde R¹ se selecciona de 4-metoxifenilo, 2,6-dimetil-4-piridilo, 2-(difluorometil)-6-metil-4-piridilo, 3-ciano-4-metoxifenilo, 3-(cianometil)-4-metoxi-5-metil-fenilo, 6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridilo, 3-ciano-4-metoxi-5-metil-fenilo, 2-(trifluorometil)-4-piridilo, 4-piridilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-4-piridilo, 2-metil-4-piridilo, 2-(difluorometil)-4-piridilo, 2-ciclopropil-4-piridilo, 3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)fenilo, 3-(3-clorofenil)fenilo, 3-(4-ciano-2-piridil)fenilo, 3-(4-metoxi-2-piridil)fenilo, 3-(5-ciano-3-piridil)fenilo, 3-(5-fluoro-3-piridil)fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-5-metil-fenilo, 3-pirazin-2-ilfenilo, 3-pirimidin-5-ilfenilo, 4-hidroxil-3-pirazin-2-il-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 4-metoxi-3-pirimidin-5-il-fenilo, 5-(difluorometoxi)-4,6-dimetil-2-piridilo, 3,4-difluoro-5-metoxifenilo 2,6-dimetilpirimidin-4-ilo y 5-metoxi-4,6-dimetil-2-piridilo;

R² se selecciona de hidrógeno, ciclopropilo, difluorometilo, metoxil, trifluorometilo, 5-ciano-3-piridilo, pirimidin-5-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-2-piridilo, 5-metilsulfonil-3-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo y 3-piridilo;

Y se selecciona de N, CH y CF; y

X¹ y X² se seleccionan independientemente de hidrógeno, cloro y fluoro.

26. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, con la fórmula (1b)



en donde R^1 se selecciona de 4-piridilo opcionalmente sustituido por un grupo R' ;

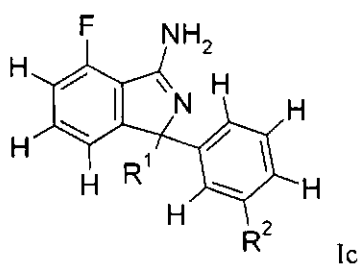
R^2 se selecciona de pirimidin-5-ilo, opcionalmente sustituido por un grupo R' ; y

- 5 R' se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, ciano y cianometilo.

27. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 26, en donde R^1 se selecciona de 2-(trifluorometil)-4-piridilo y 2-metil-4-piridilo; y

- 10 R^2 se selecciona de pirimidin-5-ilo,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, con la fórmula (Ic)



en donde R^1 se selecciona de fenilo, piridilo y pirimidinilo, en donde todos los grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R' o SO_2 alquilo C_{1-6} ;

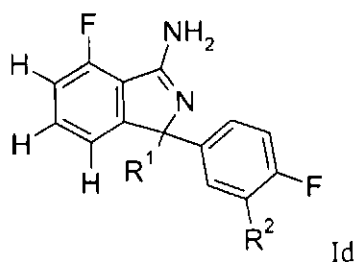
R^2 se selecciona de piridilo y pirimidinilo, en donde ambos grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R' ; y

20 R' se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, ciano y cianometilo.

29. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 28, en donde R^1 se selecciona de fenilo, 4-piridilo, 2-piridilo, pirimidin-4-ilo, 3-piridilo, en donde todos los grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R' o SO_2 alquilo C_{1-6} ; R^2 se selecciona de 3-piridilo y pirimidin-5-ilo, en donde ambos grupos se sustituyen
5 opcional e independientemente por uno a tres grupos R' ; y
 R' se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, ciano y cianometilo.

30. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 28, en donde R^1 se selecciona de
10 4-metoxi-fenilo, 2,6-dimetil-4-piridilo, 2-(difluorometil)-6-metil-4-piridilo, 3-ciano-4-metoxi-fenilo, 5-metoxi-4,6-dimetil-2-piridilo, 2,6-dimetilpirimidin-4-ilo, 3-(cianometil)-4-metoxi-5-metil-fenilo, 6-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridilo y 3-ciano-4-metoxi-5-metil-fenilo; y
 R^2 se selecciona de 5-ciano-3-piridilo y pirimidin-5-ilo.

15 31. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, con la fórmula (Id)



en donde R^1 se selecciona de piridilo, pirimidinilo y (pirimidin)fenilo y todos los grupos se
20 sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R' ;
 R^2 se selecciona de pirimidinilo, fenilo, piridilo y metoxi, en donde los grupos pirimidinilo, fenilo y piridilo se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R' ; y
 R' se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, ciano y cianometilo.

25 32. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R^1 se selecciona de 4-piridilo, pirimidin-5-ilo y 3-pirimidin-5-ilfenilo y todos los grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R' ;

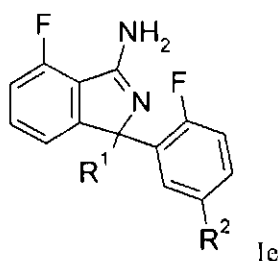
R^2 se selecciona de pirimidin-5-ilo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo y metoxi, en donde los grupos pirimidin-5-ilo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R' ; y

R' se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, ciano y cianometilo.

33. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 32, en donde R^1 se selecciona de 2-(trifluoro-metil)-4-piridilo, 4-piridilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-4-piridilo y 3-pirimidin-5-ilfenilo; y

R^2 se selecciona de pirimidin-5-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-2-piridilo, 5-ciano-3-piridilo y metoxi.

34. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, con la fórmula (Ic)



en donde R^1 es piridilo, opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R' ;

R^2 se selecciona de pirimidinilo y piridilo, en donde ambos grupos están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R' ; y

R' se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, ciano y cianometilo.

35. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 34, en donde R^1 es 4-piridilo, opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R' ;

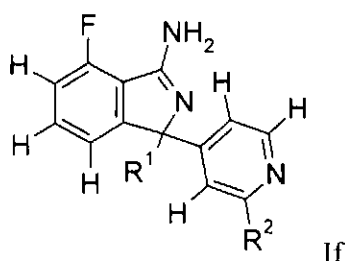
R^2 se selecciona de pirimidin-5-ilo y 3-piridilo, en donde ambos grupos están opcionalmente sustituidos por uno a tres grupos R' ; y

R' se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, ciano y cianometilo.

36. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 34, en donde R^1 se selecciona de 2-metil-4-piridilo y 2-(trifluorometil)-4-piridilo; y R^2 se selecciona de pirimidin-5-ilo, 5-metilsulfonil-3-piridilo, 5-ciano-3-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo y 3-piridilo.

5

37. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, con la fórmula (If)



10 en donde R^1 se selecciona de piridilo, (fenil)fenilo, (piridil)fenilo, fenilo, pirazinilfenilo, pirimidinilfenilo, en donde todos los grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R^2 ;

R^2 se selecciona de hidrógeno, piridilo, cicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, difluorometilo, metoxi, pirimidinilo y
15 trifluorometilo, en donde los grupos piridilo y pirimidinilo se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R^2 ; y

R^3 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, ciano y cianometilo.

20 38. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 37, en donde R^1 se selecciona de piridilo, (fenil)fenilo, (piridil)fenilo, fenilo, pirazinilfenilo, pirimidinilfenilo, en donde todos los grupos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R^2 ;

R^2 se selecciona de hidrógeno, piridilo, ciclopropilo, difluorometilo, metoxi, pirimidinilo y trifluorometilo, en donde el piridilo y pirimidinilo se sustituyen opcional e
25 independientemente por uno a tres grupos R^2 ; y

R^3 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} halogenado, ciano y cianometilo.

39. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 37, en donde R¹ se selecciona de 4-piridilo, 3-(fenil)fenilo, 3-(2-piridil)fenilo, 3-(3-piridil)-fenilo, fenilo, 3-pirazin-2-ilfenilo, 3-pirimidin-5-ilfenilo, 2-piridilo, en donde todos los anillos se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R';

5 R² se selecciona de hidrógeno, 3-piridilo, ciclopropilo, difluorometilo, metoxi, pirimidin-5-ilo y trifluorometilo, en donde el 3-piridilo y pirimidin-5-ilo se sustituyen opcional e independientemente por uno a tres grupos R'; y

R' se selecciona de halógeno, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ halogenado, alcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ halogenado, ciano y cianometilo.

10

40. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 37, en donde R¹ se selecciona de 2-(difluorometil)-4-piridilo, 2-(difluorometil)-6-metil-4-piridilo, 2-ciclopropil-4-piridilo, 3-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)fenilo, 3-(3-clorofenil)fenilo, 3-(4-ciano-2-piridil)fenilo, 3-(4-metoxi-2-piridil)fenilo, 3-(5-ciano-3-piridil)-fenilo, 3-(5-fluoro-3-piridil)fenilo, 3-fluoro-4-
15 metoxi-5-metil-fenilo, 3-pirazin-2-ilfenilo, 3-pirimidin-5-ilfenilo, 4-hidroxi-3-pirazin-2-ilfenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 4-metoxi-3-pirimidin-5-il-fenilo, 5-(difluorometoxi)-4,6-dimetil-2-piridilo y 5-metoxi-4,6-dimetil-2-piridilo;

R² se selecciona de hidrógeno, 5-fluoro-3-piridilo, ciclopropilo, difluorometilo, metoxi, pirimidin-5-ilo y trifluorometilo.

20

41. Un compuesto que se selecciona de

4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
5-(3-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)-4-fluorofenil)nicotinonitrilo;

25 4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;

4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(piridin-3-il)fenil)-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;

4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;

30 5-(3-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)-4-fluorofenil)nicotinonitrilo;

4-Fluoro-1-(2-fluoro-5-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;

- 1-(3'-Clorobifenil-3-il)-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
4-Fluoro-1-(piridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina;
(R) y (S) 4-Fluoro-1-(piridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina,
4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-
5 3-amina;
(R) y (S) 4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-
isoindol-3-amina;
4-Fluoro-1-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
4-Fluoro-1-(3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
10 4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
4-Fluoro-1-(4-metoxifenil)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina;
1-(2',6-Difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-4-fluoro-1-(pirimidin-5-il)-1H-isoindol-3-amina;
4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(4-metoxipiridin-2-il)fenil)-1-(pirimidin-5-il)-1H-isoindol-3-amina;
4-Fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
15 1-(2',6-Difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-4-fluoro-1-(pirimidin-5-il)-1H-isoindol-3-amina;
5-(3-(3-Amino-1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-fluoro-1H-isoindol-1-il)fenil)nicotinonitrilo;
5-(3-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)fenil)nicotinonitrilo;
4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
20 5-(5-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)-2-fluorofenil)nicotinonitrilo;
5-(5-(3-Amino-4-fluoro-1-(piridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)-2-fluorofenil)nicotinonitrilo;
4-Fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina;
5-(3-(3-amino-4-fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-isoindol-1-il)fenil)nicotinonitrilo;
25 4-Fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1-(3-(pirazin-2-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina; y
4-Fluoro-1-(3-(pirazin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-isoindol-3-amina;
1-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-amina;
1-(2-(Difluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1H-isoindol-3-
amina;
30 1-(2-(Difluorometil)-6-metilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1H-
isoindol-3-amina;
4-Fluoro-1-(3-fluoro-4-metoxi-5-metilfenil)-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1H-isoindol-
3-amina;

- 4-Fluoro-1-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-
amina;
- 4-Fluoro-1-(5-metoxi-4,6-dimetilpiridin-2-il)-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-
isoindol-3-amina;
- 5 1-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirazin-2-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina
trifluoroacetato;
- 4-Fluoro-1-(3-(4-metoxipiridin-2-il)fenil)-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 2-(3-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-metoxipiridin-4-il)-1*H*-isoindol-1-il)fenil)isonicotinonitrilo;
- 1-(2-(Difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 10 (*R*) y (*S*) 1-(2-(Difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-
3-amina;
- 1-(2-(Difluorometil)piridin-4-il)-4-fluoro-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-
amina;
- 5-(3-Amino-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxibenzonitrilo;
- 15 4-Fluoro-1-(5-metoxi-4,6-dimetilpiridin-2-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-
amina;
- 1-(2,6-Dimetilpirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 1-(3,4-Difluoro-5-metoxifenil)-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 2-(5-(3-Amino-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxi-3-
20 metilfenil)acetonitrilo;
- 4-Fluoro-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina;
- 4-Fluoro-1-(6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-
3-amina;
- 4-(3-Amino-4-fluoro-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-1-il)-2-(pirazin-2-
25 il)fenil;
- 4-Fluoro-1-(4-metoxi-3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-
3-amina;
- 1-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-4-fluoro-1-(2-(pirimidin-5-il)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-
amina;
- 30 3-(5-Difluorometoxi-4,6-dimetil-piridin-2-il)-7-fluoro-3-(5'-fluoro-[2,3']bipiridinil-4-il)-
3*H*-isoindol-1-ilamina;
- 5-(3-Amino-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-1-il)-2-metoxi-3-
metilbenzonitrilo;

6-Cloro-4-fluoro-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1*H*-isoindol-3-amina; y

6-Cloro-4-fluoro-1-(2-metilpiridin-4-il)-1-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-1*H*-isoindol-3-amina, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

42. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41 junto con excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10

43. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

44. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41 como un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β .

15

45. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41 como un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β , en donde dicha patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal.

20

25

46. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41 como un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

30

47. Un método de tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β en un mamífero que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

48. El método de la reivindicación 47, en donde dicha patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit atencional
5 asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico-basal.
- 10 49. Un método de tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.
50. El método de la reivindicación 48 o la reivindicación 49, en donde dicho mamífero es
15 un humano.
51. Un método de tratamiento o prevención de una patología relacionada con A β en un mamífero que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 y al menos un agente
20 potenciador cognitivo, un agente potenciador de la memoria o un inhibidor de la colinesterasa.

PATENTE DE INVENCION ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐ Indicación que solicita una patente

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

1 ☒ Indicación que se solicita una PCT

22 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capitulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes.

2 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación grafica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	11 52264
	Solicitud internacional	PCT/SE2009/51295
	Fecha inicio fase nacional	14/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	n 11476

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 JUL. 2011
adpall